UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1940-1941

N° 18

L'ENCÉPHALOPATHIE ADDISONIENNE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le lundi 5 mai 1941

PAR

Annie-Elizabeth-Marie GOSSET

Ancienne Externe des Hôpitaux de Bordeaux
Née à Paris (Seine), le 20 Février 1915

Examinateurs de la Thèse

MM. MAURIAC, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE
18, 20, 22, rue du Peugue

1941

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0014

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1940-1941

N° 18

L'ENCÉPHALOPATHIE ADDISONIENNE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le lundi 5 mai 1941

PAR

Annie-Elizabeth-Marie GOSSET

Ancienne Externe des Hôpitaux de Bordeaux
Née à Paris (Seine), le 20 Février 1915

Examinateurs de la Thèse

MM. MAURIAC, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE
18, 20, 22, rue du Peugue

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC.
Assesseur ..... M. LABAT.
Doyen honoraire ..... M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. MOURE, DENIGES, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC. DUPERIE.
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.
Clinique d'accouchements.	ANDERODIAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DAMADE.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	LANDE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	RECHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique.	TEULIERES.
Physiologie	FABRE.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER.
Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	N.
Clin. des mal. des voies urinaires	DUVERGEY.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	N.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	FRANCK.
Médecine générale	PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY. FONTAN.
Chirurgie générale	BROUSTET. DERVILLEE. SARIC. DUBARRY. LOUBAT. MASSE. DARGET. MAGENDIE. POUYANNE.

R. UN. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Obstétrique	RIVIERE. MAHON.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
Oto rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
Physique médicale	AURIAC.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	CASTAGNOU.
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Pharmacie	MESNARD. GRANGER.
Histoire naturelle médicaleet parasitologie	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY.
Accouchements	RIVIERE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.
Puériculture	FAUGERE.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine légale	DERVILLEE
Urologie	DARGET.
Législat. pharmaceutique.	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	CABANNES (en congé).

	MM.
Physique médicale et pharmaceutique	AURIAC.
Anatomie	J.BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU.
Botanique	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	PETITEAU.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MES SŒURS

A MES FRERES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Docteur PAULY

A Monsieur le Professeur agrégé POUYANNE

A Madame le Docteur POUYANNE

Qui nous ont guidée dans notre vie d'étudiante. Qu'ils veuillent bïen trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance.

A MES JUGES

A Monsieur le Docteur LAVIAL

Chef de Clinique médicale de la Faculté de Bordeaux
Ancien Interne des Hopitaux
Médaille d'Or
Croix de Guerre 1939-1940

Qui nous a inspiré le sujet de notre thèse et nous a guidée dans l'élaboration de notre travail.

Qu'il veuille croire à notre profonde gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MAURIAC

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Bordeaux
Professeur de Clinique médicale
Correspondant national de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction publique

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

L'existence de complications nerveuses dans la maladie d'Addison a été envisagée pour la première fois par Klippet, qui, en 1899, publia une observation princeps. Il en donna une description clinique et anatomopathologique détaillée. Le syndrome isolé prit le nom d'encéphalopathie addisonienne. A vrai dire, Sergent et Bernard, en 1899, avaient décrit les signes cliniques et neurologiques attribuables à l'insuffisance surrénale aiguë. En 1903, Sergent donna le tableau de l'encéphalopathie addisonienne à forme pseudoméningée. Les travaux sur cette question s'accumulèrent à mesure que le nombre des observations rapportées augmentait. En 1913, Frette reprit cette étude dans sa thèse. Notons encore le travail de Maranon (1929) discutant de diverses hypothèses pathogéniques.

Au point de vue histologique, il convient de rappeler le travail d'Ettlinger et Nageotte (1896). Les différentes pathogénies envisagées par Maranon, Baumann et Kurland, Moyer, incriminent le rôle toxique neurotrope des troubles humoraux engendrés par les altérations du parenchyme glandulaire corticosurrénal.

Nous rapportons dans notre thèse l'observation de deux cas de maladie d'Addison compliqués de troubles nerveux. Nous nous sommes efforcée de les analyser aussi complètement que possible aux points de vue clinique, biologique et histologique. Nous avons été frappée par le fait que les troubles neuropsychiques, rencontrés au cours de l'insuffisance surrénale

aiguë de la maladie d'Addison, ne sont pas toujours sanctionnés par des lésions nerveuses évidentes.

Notre thèse comporte, après l'exposé de deux observations inédites, étudiées dans le service de clinique médicale de M. le Professeur Mauriac, l'étude clinique anatomopathologique, pathogénique, diagnostique, pronostique et thérapeutique des encéphalopathies addisoniennes. — Nous nous sommes basée dans cette synthèse sur nos constatations et les travaux et observations que nous avons pu réunir.

Nous regrettons vivement de nous être trouvée, en raison des circonstances actuelles, dans l'impossibilité matérielle de compulser toute la bibliographie nécessaire à notre travail, que nous aurions désiré plus complet.

PREMIÈRE PARTIE

DOCUMENTS CLINIQUES

Observation I

(Inédite).

Recueillie par M. le docteur Lavial.
(Due à l'obligeance de M. le Professeur Mauriac).

Le malade, L... Marcel, 25 ans, comptable, entre à l'hôpital Saint-André le 12 décembre 1938, pour douleurs lombaires en ceinture et asthénie considérable.

Le début des algies remonte au mois de mai 1937 : les douleurs étaient bilatérales, très intenses, intermittentes, à prédominance droite, non influencées par la toux. Ce qui paraissait remarquable c'est que le repos au lit le calmait, et la mobilisation de la colonne, vertébrale surtout en flexion latérale droite, les accentuait. On porta le diagnostic de Mal de Pott sur l'existence de douleurs spontanées et provoquées par la pression des corps vertébraux, d'une légère déformation au niveau de la colonne lombaire. La radiographie montra un pincement net du disque intervertébral L_1-L_2, et de petites géodes à la partie inférieure de la première vertèbre lombaire. Bien que le malade fût alors immobilisé sur un matelas, il continua à souffrir. Devant l'absence d'amélioration, on cessa le traitement le 1er septembre 1937.

Le malade présenta alors des troubles digestifs avec diarrhée fréquente, non fétide, sans coliques, parfois sanglante. Les douleurs

s'atténuèrent, mais en novembre 1937, le patient était toujours faible et alité. Une angine, de nature mal définie, survint.

Mais depuis quinze jours, l'état s'aggrave progressivement. Le malade est en proie à une asthénie profonde, invincible. La moindre parole ou le moindre geste l'épuisent. Il reste sur sa couche à demi somnolent, hébété, voire même délirant. Il n'a pas d'appétit et vomit tout ce qu'il prend ; cependant il ne souffre pas de la tête.

Dans ses antécédents, on note une pleurésie séro-fibrineuse à l'âge de 18 ans ; sa mère serait morte de bacillose pulmonaire.

A l'examen, on est impressionné par la gravité de l'état de ce malade prostré, indifférent à tout ce qui l'entoure. L'adynamie l'empêche de donner des renseignements sur l'histoire de sa maladie. Les yeux sont fixes, le facies, aux traits tirés, est immobile et stuporeux. Le malade ne peut s'asseoir dans son lit et lorsqu'on lui commande de tirer la langue, la pointe ne dépasse pas les arcades dentaires. L'adynamie domine le tableau clinique : elle est à la fois physique et psychique.

Une pigmentation cutanée discrète est répartie irrégulièrement : jaune sale, un peu ardoisée au niveau de la région péribuccale et périorbitaire. Les lèvres sont recouvertes de fuliginosités, comme tatouées de taches brun-violacé ; les gencives, la face interne des joues portent des taches jaune violacé ou brun violacé, leur muqueuse est jaune brunâtre. Tout le corps est pigmenté, et les parties découvertes sont moins foncées que les parties couvertes ; dos de la main, racine des ongles dont la lunule est violacée. Sur le fond jaune brun de la peau, on note, par places, un petit piqueté ardoisé. Les cicatrices de pointes de feu de la région lombaire sont nettement hyperpigmentées ainsi que les aréoles des seins, la peau du scrotum et du pénis.

Malgré cette pigmentation, l'anémie est frappante : elle transparaît au niveau des conjonctives. Il n'y a pas de ganglions, la rate n'est ni palpable, ni percutable.

La palpation des régions lombaires est légèrement douloureuse. L'examen de la colonne vertébrale est entièrement négatif. Il n'y a pas de signes fonctionnels urinaires.

Du côté de l'appareil digestif, malgré les vomissements et la diarrhée, on ne note rien d'anormal.

Les bruits du cœur sont à peine perceptibles et rapides, sans arythmie, ni bruits surajoutés. Le pouls bat 120 à 124 fois par minute. La tension artérielle, imprenable à l'entrée, a actuellement une maxima de 5, une minima de 2, un indice de 2 1/2.

L'examen du système nerveux montre des réflexes un peu vifs à tous les étages. L'asthénie psychique est considérable et le malade ne peut préciser son histoire. A la confusion mentale s'ajoute un délire hallucinatoire. Il ne reconnaît pas les membres de sa famille. La force musculaire est très diminuée. Il n'y a pas de troubles sensoriels. Les pupilles réagissent à la lumière mais ne tiennent pas la contraction myotique.

L'examen de l'appareil pulmonaire est difficile, en raison de l'asthénie du malade, qu'il faut stimuler énergiquement, pour n'obtenir de lui, au prix d'efforts pénibles, qu'une respiration superficielle, à peine audible. On note quelques râles sous-crépitants à la base droite, sans modification de la sonorité et des vibrations.

Les examens, pratiqués dès le 13 décembre 1938, ont donné les résultats suivants. La radiographie pulmonaire montre une accentuation de la trame péribronchique, un cœur en goutte. Sur la radiographie des régions surrénales on trouve les lésions de la colonne vertébrale précédemment décrites. On distingue l'ombre de la surrénale gauche dans l'angle costo-vertébral de la onzième vertèbre dorsale. Il n'y a pas de calcification des régions surrénales.

Le métabolisme basal est de : + 10%.

La formule hémoleucocytaire donne :

Hémoglobine : 75%

Hématies : 3.952.000

Leucocytes : 8.000

Lymphocytes : 31%

Monocytes : 7%

Polynucléaires neutrophiles : 54%

Polynucléaires éosinophiles : 7%.

Polynucléaires basophiles : 1%.

Réactions de Hecht et de Menicke : négatives

Glycémie : 1,50 gr.
Cholestérolémie : 1,50 gr.
Lipides totaux : 5 gr.
Urée : 1,55 gr.
Globules ‰ : 400
Plasma ‰ : 600
Rapport érythroplasmatique : $\frac{400}{600} = 0,66$
Chlore total : 2,18 gr.
Chlore plasmatique : 2,43 gr.
Chlore globulaire : 1,80 gr.
Rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 0,74$
Sérum albumine : 55
Globuline : 27
Protides totaux : 82
Rapport $\frac{\text{Sérum Albumine}}{\text{Globuline}} = 2,03$
Natrémie : 3,06 gr.
Kaliémie : 0,26 gr.
Urines : 0,08 gr. d'albumine ; pas de sucre, pas d'acétone.
Il n'a pas été fait de réserve alcaline.
Un traitement institué avec :
Extrait cortico-surrénal Byla : une ampoule par jour, soit 1,50 gr. d'organe frais
Adrénaline : deux milligrammes
Cystéine : une ampoule.
Solucamphre
Eau de Vichy
Chlorure de sodium : 5 gr. par jour en cachets

amène une amélioration appréciable ; le malade parle un peu, mais délire toujours. L'état reste précaire. La tension artérielle a une maxima de 8, une minima de 4, un indice de 1 1 /2. La température oscille entre 37° le matin et 38° le soir. Le pouls est toujours dissocié et rapide. Le 17 décembre 1938, l'urée sanguine est à 0,35 gr. La tension artérielle est montée à 9 pour la maxima, à 5 pour la minima, l'indice est de 1. La rechloruration, faite du 13 au 17

décembre, fait passer le chiffre du chlore total de 2,18 gr. à 2,84 gr., et celui de l'urée de 1,55 gr. à 0,35 gr. Dans les urines, l'albumine est de 0,60 gr., la glycosurie de 1,10 gr. Les cylindres n'ont pas été recherchés.

A partir de cette date, apparaît un syndrome méningé fruste, avec céphalée, vomissements, raideur de la nuque, sans signe de Kernig. La raie vaso-motrice de Trousseau existe. Une ponction lombaire est pratiquée le 19 décembre : elle montre la présence de 10,5 lymphocytes à la cellule de Nageotte. La recherche du Bacille de Koch est négative. L'albumine est de 0,32 gr., le glucose de 0,58 gr., les chlorures de 7,2 gr. Remarquons que la glycorachie est relativement faible par rapport à l'hyperglycémie.

Ce syndrome méningé avec confusion mentale (délire onirique et hallucinatoire) persiste jusqu'à la mort, survenue le 23 décembre 1938. Pendant cette période, on ne note aucune aggravation du syndrome méningé (pas de signe de Kernig). Le pouls, qui oscillait de 104 à 128, varie de 104 à 90 et coïncide avec la température normale. La tension se maintient à 9-5, indice 1,5. La diurèse reste entre 1 l. 500 et 1 l. Le dernier jour, la température passe de 37°2 à 39°6, et le pouls de 90 à 116. La durée du syndrome méningo-encéphalique fut de 7 jours.

Examen anatomo-pathologique. — Le formolage du névraxe a été fait quelques heures après la mort, et l'autopsie pratiquée le lendemain du décès.

A l'ouverture de l'abdomen, on ne note pas de liquide d'ascite; il n'y a pas de granulations sur le péritoine.

L'examen de la fosse lombaire droite révèle la présence d'un abcès froid de la gaîne du psoas de la grosseur d'un œuf de poule, au niveau de la deuxième vertèbre lombaire. Il paraît venir du disque intervertébral L_1-L_2.

Le foie (poids 1 kg.520), la vésicule, le rein droit, le sympathique lombaire droit ont un aspect normal.

L'exploration de la fosse lombaire gauche permet de noter que le volume de la capsule surrénale est le double du volume normal, qu'il existe des granulations tuberculeuses au niveau du hile de la

rate, d'aspect normal par ailleurs. Le rein gauche et le sympathique lombaire gauche paraissent sains.

Les capsules surrénales droite et gauche ont la couleur et la dureté du marron cru. Il n'y a plus de parenchyme surrénal sain.

On libère le poumon droit d'une symphyse pleurale complète et on découvre des lésions cicatricielles au sommet; tandis qu'à gauche on ne relève que peu d'adhérences, il n'y a pas de lésions macroscopiques du poumon gauche. Dans le médiastin, quelques ganglions sont calcifiés.

Le péricarde, dont la surface est sans granulation, a contracté quelques adhérences et contient un gros épanchement. Le cœur paraît normal.

Examen histologique (dû à la bienveillance de M. le professeur Damade) :

Capsules surrénales : le fragment examiné est occupé dans sa majeure partie par du caséum. A la périphérie, se voient des amas de cellules épithélioïdes et lymphocytiques avec, par place, des cellules géantes du type Langhans. La recherche du bacille de Koch a été positive.

La peau a été traitée par l'imprégnation argentique (Méthode de Mawas); les cellules de la couche basale de l'épithélium et celles de la couche muqueuse sont beaucoup plus riches en pigment qu'une peau normale. La réaction de Perls est négative.

Les fragments de nerf sympathique et un ganglion ne présentent pas d'altérations appréciables.

Rein : les lésions congestives sont caractérisées par la turgescence des bouquets glomérulaires avec vaso-dilatation des capillaires. On note dans beaucoup de glomérules une multiplication appréciable des noyaux avec tassement de la capsule de Bowmann. Pas d'altération des tubes contournés et urinifères. Autour de certains vaisseaux, dont la lumière est perméable, se voient des nappes collagènes plus ou moins développées.

Pancréas : la structure en est bien conservée, pas de sclérose appréciable : Les îlots de Langherans sont nombreux et bien différenciés. Les cellules excrétrices et les tubes excréteurs présentent une

structure normale. Pas de vaso-dilatation capillaire appréciable. La coloration par le bleu de Prusse ne décèle pas de pigment ferrique.

Mesure des surfaces parenchymateuses endocrine et exocrine (due à la bienveillance de M. le professeur agrégé Saric) :

Tissu endocrine : 0,078 gr. (de papier se rapportant à des surfaces de glande endocrine).

Tissu exocrine : 4.790 gr. (de papier se rapportant à des surfaces de glande exocrine).

Pourcentage (en surface) : 1,62.

Myocarde : On ne note pas de dégénérescence de fibre, pas de sclérose. La coloration au carmin de Best indique une diminution considérable du glycogène dans les fibres cardiaques. Des zones entières ne contiennent pas une granulation ; ailleurs, quelques cellules contiennent de rares granulations.

Muscle : L'examen ne révèle aucune lésion. La recherche du glycogène a été légèrement positive dans quelques cellules.

Foie : Les lésions histologiques consistent dans une vaso-dilatation généralisée des capillaires ; pas de cirrhose, pas de nodule infectieux. La coloration au bleu de Prusse décèle quelques rares dépôts de pigment ferrique.

Rate : Il existe une sclérose frappante de la capsule et donnant des travées fibreuses à l'intérieur du parenchyme et des nappes de collagène autour des vaisseaux. Les corpuscules de Malpighi sont bien reconnaissables, mais leurs artères présentent un épaississement marqué de leurs parois ; pas de nodules infectieux, pas de formations histologiques rappelant la tuberculose. Après coloration au bleu de Prusse, on note une grande quantité de pigment ferrique.

Testicules : La sclérose, par endroits, étouffe complètement les tubes séminifères. On ne voit pas de lésion tuberculeuse.

La glande thyroïde n'a pas été prélevée.

Examen du cerveau (Dû à la bienveillance de M. le docteur Pauly) :

Le cerveau, à sa superficie, a un aspect légèrement congestif : congestion diffuse. Les méninges ne présentent aucun voile, aucun épaississement ; en particulier à la base du cerveau. Il n'existe pas

de granulations visibles. Sur coupe, la congestion encéphalique est plus marquée, d'une part au niveau du noyau externe du thalamus, d'autre part dans la région sous-thalamique, et dans le mésocéphale. L'aspect congestif est moindre dans le cervelet.

L'examen microscopique a été pratiqué sur de nombreux fragments, prélevés en différents points du cortex cérébral, et au niveau des noyaux gris centraux, colorés par les techniques de Nissl, Bielschowsky, Spielmayer, sur coupes à congélation, avec hématéine picroponceau, Mallory et van Gieson sur coupes à la paraffine. Cet examen, malgré sa minutie et la précision des techniques nouvelles, n'apporte pas de renseignements beaucoup plus précieux que ceux fournis par l'examen macroscopique. Il confirme la réalité d'une congestion encéphalique, portant aussi bien sur la substance grise que sur la substance blanche, congestion accompagnée de dilatation capillaire apparente. Il révèle aussi l'existence d'un léger œdème cérébral, siégeant au niveau des couches périphériques des cellules de la substance grise. Mais il ne permet pas d'affirmer la réalité d'altérations cellulaires indiscutables, aussi bien dans la région frontale que dans la région rolandique, les éléments cellulaires se montrent avec leurs caractéristiques habituelles. Les corps de Nissl ne paraissent pas altérés, et les neurofibrilles ont leur aspect de finesse et de régularité que l'on observe dans les cerveaux indemnes d'altérations pathologiques. Pas de satellitose, pas d'infiltrations cellulaires périvasculaires. Les tuniques des vaisseaux sont également normales.

Au niveau du mésocéphale, l'aspect est identique : pas d'altération évidente des cellules, mais une congestion vasculaire indiscutable, plus marquée au niveau de la protubérance et du bulbe que dans les pédoncules.

La région infundibulo-tubérienne a été l'objet d'un examen spécial par des coupes vertico-frontales sériées. Cet examen attentif n'autorise pas à tirer, à partir de l'anatomie pathologique, des conclusions au sujet de l'hyperglycémie constatée chez le malade.

Comme l'examen macroscopique, l'observation microscopique n'a montré enfin aucune lésion méningée.

La moelle n'a pas pu être prélevée.

En résumé, il s'agit d'un malade, dans l'histoire duquel on relève une pleurésie séro-fibrineuse, en 1931, et un mal de Pott lombaire avec abcès froid en mai 1937, chez lequel s'est installée depuis dix-neuf mois une maladie d'Addison typique, caractérisée par une asthénie marquée, une pigmentation cutanéo-muqueuse mélanique, de l'hypotension artérielle, des troubles digestifs et des douleurs abdominales.

Sur le tableau clinique précédent, se sont greffés un syndrome psychique, caractérisé par une confusion mentale avec onirisme, délire hallucinatoire, et un syndrome méningé avec légère réaction lymphocytaire (10 éléments). Il n'y avait pas de bacille de Koch dans le liquide céphalo-rachidien.

Cependant l'examen clinique montrait une albuminorachie de 0,32 gr., un taux de glucose et de chlorures normaux. Ce syndrome méningo-encéphalique ne s'accompagnait d'aucune atteinte neurologique en foyer. On ne peut apporter la preuve de son origine bacillaire : de l'examen du cerveau, on ne peut conclure qu'à l'existence d'une congestion diffuse encéphalique avec hyperhémie intense, plus marquée dans les régions thalamique, sous-thalamique et dans le mésocéphale, sans lésions méningées.

Les examens biologiques, auxquels a été soumis le malade, montrent :

1° Une albuminurie de 0,08 gr. avec hyperazotémie et hypochlorémie globale. Après rechloruration, l'azotémie et la chlorémie sont revenues à la normale, malgré l'augmentation de l'albuminurie à 0,60 gr. Il est vraisemblable que cette azotémie était liée à l'hypochlorémie plus qu'à la congestion rénale avec albuminurie.

2° Une hyperglycémie à 1 gr. 50, constatée avant tout traitement cortico-surrénal ou adrénalinique, qui par la suite s'est accompagnée de glycosurie minime à 1 gr. 10.

Malgré l'absence de recherche de courbes de tolérance au glucose, à l'adrénaline et à l'insuline, il faut reconnaître que ce fait est exceptionnel dans la maladie d'Addison. Cette perturbation du métabolisme des hydrates de carbone s'accompagne de congestion capillaire hépatique avec dépôts de pigments

ferriques au niveau du foie, sans cirrhose de cet organe, d'un aspect histologique normal du pancréas et de l'hypophyse.

3° On note une hyponatrémie à 3 gr. 06, une hyperkaliémie à 0 gr. 26, tous signes classiquement cités dans la maladie d'Addison. On relève une protidémie normale avec augmentation du rapport $\frac{\text{Sérum-albumine}}{\text{globuline}}$. L'anémie marquée, habituelle dans cette maladie, était de 3.952.000 hématies avec valeur globulaire de 1,05 et s'accompagnait d'une éosinophilie inexpliquée à 7 %. Le rapport érythroplasmatique était légèrement augmenté.

Le métabolisme basal est sensiblement normal. La surrénale gauche est visible radiologiquement ainsi que les lésions vertébrales pottiques de l'articulation L_1-L'_2.

L'autopsie confirme le diagnostic clinique de maladie d'Addison : les capsules surrénales sont entièrement caséifiées. Elle confirme également le diagnostic de mal de Pott par la présence de cavernules de la première vertèbre lombaire avec abcès froid de la gaine du psoas droit.

Observation II

(*Inédite*)

Recueillie par M. le docteur Lavial et M. Monmayou.
(Due à l'obligeance de M. le professeur Mauriac).

Y. D..., âgée de 27 ans, ménagère, est hospitalisée, le 29 janvier 1941 à 18 heures, dans le service de Clinique médicale de M. le professeur Mauriac dans un état de coma, accompagné de crises paroxystiques de contractures musculaires du type extrapyramidal réalisant des spasmes de torsion. L'entourage nous apprend que la malade est soignée depuis septembre 1940 par M. le professeur agrégé Broustet et le docteur Daron pour Maladie d'Addison.

En septembre 1939, la malade, après un très court épisode fébrile, s'était sentie très asthénique et avait dû abandonner son travail en

novembre 1939. En février-mars 1940, elle maigrit, toussa et présenta de la fièvre. Elle se reposa de nouveau. Une analyse de crachats ne montra pas de bacille de Koch et la radiographie pulmonaire fut normale. Après une angine, survenue en août 1940, la malade, très asthénique, se pigmenta, maigrit, présenta des pesanteurs gastriques et un retard de règles de 8 à 10 jours par mois. En septembre 1940, le professeur agrégé Broustet nota une pigmentation cutanéo-muqueuse assez marquée, un pouls à 100, une tension artérielle à 11-6 et des râles bronchiques à la base droite. L'examen clinique des autres appareils et l'examen radiologique pulmonaire étaient négatifs. Le traitement comporta une injection hebdomadaire de deux milligrammes de Syncortyl Roussel, dix centigrammes de vitamine C (Vitascorbol) et six grammes de chlorure de sodium par jour.

La malade fut examinée par nous en fin décembre 1940. Elle était très améliorée par le traitement. La mélanodermie jaune brunâtre était diffuse et prédominait aux parties découvertes : face, partie dorsale des mains. Les aréoles des seins étaient noir violacé. Les muqueuses étaient également pigmentées : face interne des joues, collet des gencives, grandes et petites lèvres. L'asthénie et l'adynamie étaient assez marquées malgré le traitement. La malade, impressionnable, était très nerveuse depuis les récents bombardements de Bordeaux. La tension artérielle était de 12-6 (Pachon), le pouls était petit et rapide, le cœur normal. Il n'y avait pas de douleurs lombaires ou solaires, pas de troubles digestifs, pas d'anorexie. La malade était légèrement amaigrie et anémique. L'examen clinique des poumons était négatif. Il existait un certain degré de blépharite avec rougeur conjonctivale. La malade accusait une frilosité marquée. Cependant malgré ce nervosisme et ce léger fléchissement de l'état général, on pouvait apprécier son état de santé comme relativement satisfaisant. En raison de l'insomnie et de l'inquiétude, provoquées chez la malade par les bombardements, le professeur agrégé Broustet décida d'envoyer la patiente à la campagne. L'état général resta stationnaire, la malade faisait des promenades assez courtes. Le 25 janvier, elle reçut sa piqûre hebdomadaire de deux milligrammes de Syncortyl. Le 28 janvier, après une

longue course, elle but de la bière d'ailleurs fraîche et de bon goût, qui n'indisposa pas les personnes qui en prirent avec elle. Elle était alors très lasse, se coucha et présenta des vomissements muqueux abondants et fréquents, et une diarrhée d'abord noirâtre puis liquide. Elle souffrait de douleurs abdominales très violentes et de coliques. Un médecin appelé le lendemain matin, devant la persistance de cet état, pratiqua une injection sous-cutanée d'un centigramme de morphine avec du solucamphre. La malade tomba alors dans une torpeur progressive avec un certain état de dépression psychique, d'indifférence et de confusion. Dans le courant de l'après-midi un coma vigil survint avec perte presque complète de la conscience et crises de contractures.

Dans ses antécédents on note des crises nerveuses avec sensation d'étouffement et maux de tête fréquents. Elle a un enfant de 8 ans. Cette grossesse, menée à terme, a été suivie de deux fausses couches.

A l'examen du 29 janvier 1941, la malade comateuse a reçu, dès son entrée à 18 heures, 5 cc. de solucamphre, bien que son pouls fût d'un rythme régulier, peu accéléré et relativement bien frappé.

A 20 heures 30, on procède à un examen détaillé. Le début des accidents d'insuffisance surrénale aiguë remonte à 48 heures environ. La malade est dans le coma depuis huit heures. On retrouve la même pigmentation addisonienne que lors du premier examen. Mais on est frappé d'emblée par les signes neuro-musculaires. Le coma est complet avec forte agitation, gémissements continus, inconscience complète. Cependant il est assez léger et les réflexes à la lumière existent, de même que le réflexe cornéen et le réflexe de déglutition. Les pupilles sont égales et contractées en myosis. La sensibilité paraît relativement conservée et la malade ressent la piqûre et l'injection de médicaments. L'agitation rend l'examen neurologique difficile.

Le facies est grimaçant, la malade fait la moue, ouvre largement la bouche sans tirer la langue, ferme les yeux, grince des dents, plisse le front. Cependant il semble que la tonicité de la joue droite soit moins grande. Il y a un léger effacement du pli nasogénien droit et la commissure labiale est plus basse de ce côté et moins attirée que l'autre quand la malade grimace ou quand on comprime violem-

ment avec le pouce la région d'émergence du facial; l'occlusion des paupières est égale et ne présente pas de déficit. Il y a une déviation à peu près constante de la tête et des yeux du côté gauche. On note un certain degré de strabisme divergent et tout se passe comme s'il y avait une hypertonicité du droit externe de l'œil gauche ou une hypotonicité du droit interne de l'œil gauche. Mais il est bien difficile d'incriminer l'atteinte du nerf facial droit ou d'un nerf moteur oculaire.

La nuque, légèrement déjetée en arrière, est un peu raide. Cette contracture, ainsi que la rotation de la tête à gauche, sont permanentes et relativement faciles à vaincre.

Le tronc est parfois contracturé en orthotonos et alors le signe de Kernig paraît positif : les membres inférieurs, maintenus en extension, ne peuvent être fléchis sur le bassin. Les muscles droits de l'abdomen sont un peu contracturés. Mais surtout la malade présente des crises d'opisthotonos, la tête et les épaules reposent sur le plan du lit, tantôt le bassin est collé au lit et antéversé par hyperextension de la colonne lombaire, tantôt le corps est soulevé en arc et ne repose plus que par les épaules et les talons, les jambes étant en demi-flexion.

Les membres supérieurs réalisent une attitude bizarre. Tantôt en demi-flexion, tantôt en extension complète, ils sont, surtout à droite, tordus en rotation interne complète avec pronation forcée, la paume se présentant en dehors. Les bras sont de plus en adduction forcée, collés sur la face antérieure du tronc, le dos des mains étant en contact. Les poings sont crispés et fermés, les doigts en flexion, les pouces, en extension et adduction, font saillie entre l'index et le médius fléchis. Aux membres inférieurs, on note la même tendance à l'enroulement. Les cuisses sont en adduction et rotation interne, les rotules étant en contact ainsi que la pointe des pieds, les talons un peu dehors. La plante est alors creusée en flexion, de même que les orteils. Parfois les jambes sont en demi-flexion. Il s'ajoute une tendance générale à l'enroulement du corps le long de son axe vertical allant de la droite vers la gauche, du même sens que la déviation conjuguée de la face et des yeux. Le spasme de torsion des membres supérieur et inférieur gauches présente un sens de rota-

tion opposé et symétrique du précédent par rapport à un plan sagittal médian. Ces contractures surviennent par crises paroxystiques d'une durée de 5 à 10 minutes chacune, à raison de deux ou trois par heure. Pendant ces crises, la contracture ne peut être vaincue ni l'attitude segmentaire modifiée. Dans l'intervalle, la déviation conjuguée de la face et des yeux, le strabisme divergent, l'hypotonie jugale droite, la raideur de la nuque et du tronc, l'attitude des mains persistent quoique moins accusés. La motilité passive segmentaire, alors possible, révèle un fond de contracture plastique, cireuse du type extrapyramidal avec phénomène de la roue dentée. Les réflexes de posture n'ont pas été recherchés. La mise en place d'un garrot n'augmente pas les contractures brachiales. Les réflexes tendineux, faibles aux membres supérieurs, sont vifs, égaux, polycinétiques aux membres inférieurs. Les réflexes rotuliens sont plus vifs que les achilléens. Les réflexes cutanés abdominaux sont abolis, les réflexes cutanés plantaires sont en flexion. La vessie est en rétention. La raie rouge vaso-motrice est nette et persistante. La sensibilité superficielle et profonde paraît conservée, la malade retirant ses membres au pincement sauf lors des grandes crises de contracture. Il n'y a pas de sueurs.

Au point de vue digestif, l'haleine est nettement acétonique, la langue est propre mais sèche, le foie est de volume normal, la rate non percutable. La malade a eu deux vomissements aqueux lors de la ponction lombaire mais ne présente pas de diarrhée au moment de l'examen.

Au point de vue cardiaque, les bruits sont rapides mais bien frappés, le pouls est devenu mou, filiforme, très dépressible. Il bat à 120-140. La tension artérielle ne peut être prise ni au poignet ni au coude. Il y a un peu de cyanose des lèvres et de refroidissement des extrémités. La température rectale est de 37°3.

Au point de vue pulmonaire, la respiration, un peu ralentie lors des crises, n'est ni rapide ni stertoreuse. Son rythme et son amplitude sont quasi-normaux. Il n'y a pas de hoquet. L'examen pulmonaire est négatif.

Enfin, en dehors de sa petite taille et de sa morphologie gracile, on ne note aucun signe endocrinien et en particulier aucun signe

de la série hypophysaire, thyroïdienne ou parathyroïdienne. Il n'y a pas de cataracte, pas de troubles osseux. Les cheveux, les poils et les ongles sont normaux. Le regard est un peu vitreux. On note une blépharite bilatérale. Le sondage retire des urines claires dont les résultats de l'analyse sont :

Urée : 16,50 gr.
Chlorures : 4,20 gr.
Albumine : traces
Glucose : 0
Acétone : forte présence.
Urobiline : 0
Pigments biliaires : 0
Sels biliaires : 0

L'analyse du sédiment urinaire montre des nombreuses cellules et de rares cylindres hyalins.

La ponction lombaire donne issue à un liquide clair dont on ne peut prendre la tension, en raison de l'agitation de la malade. On retire 8 cc. de liquide.

Albumine : 0,20 gr.
Glucose : 0,75 gr.
Chlorures : 7,50 gr.
Cellule de Nageotte : 1,5 élément par mmc.
Bordet-Wassermann : négatif.
Benjoin colloïdal : 0000022200000000.
Recherche du bacille de Koch négative à l'examen direct.

Une partie du liquide est réservée aux fins de culture sur milieu de Petrignani et d'inoculation au cobaye.

Des analyses de sang, faites avant tout traitement, montrent :

Urée : 1 gr.
Glycémie : 0,56 gr. (Beaudoin et Lewin)
Potassium : 0,033 gr.
Réserve alcaline : 35,10 volumes de CO^2 pour 100 de plasma à 0° et 760 mm. de mercure (van Slyke)
Volume du plasma : 48,44
Volume des globules : 51,56
Rapport érythro-plasmatique : 1,06

Chlore globulaire 3,182 gr.

Chlore plasmatique : 2,240 gr.

$$\frac{\text{Chlore globulaire}}{\text{Chlore plasmatique}} = 1{,}41$$

Chlore total : 2,727 gr.

Cholestérol : 1,38 gr.

Lipides totaux : 5,28 gr. (Ruckert).

En présence de ce tableau clinique, on pense d'emblée à un syndrome d'insuffisance surrénale aiguë, déclanchée par la fatigue d'une promenade et aggravée par une injection intempestive de morphine. Ce diagnostic ne paraît pas faire de doute en raison des antécédents de la malade qui est pigmentée et présente des troubles digestifs et du collapsus vasculaire. Elle est atteinte depuis six mois de maladie d'Addison nettement caractérisée et améliorée par le traitement cortico-surrénal. Le diagnostic des troubles neuro-musculaires est couvert du terme d'encéphalopathie addisonienne, note nerveuse prédominante du tableau d'insuffisance surrénale aiguë. Cette forme comateuse et convulsive frappe par l'intensité de ses contractures extrapyramidales et de ses spasmes de torsion.

Ces contractures sont remarquables par leur intensité et leur durée chez une malade dont l'adynamie, la fatigabilité musculaire étaient notoires et qui, de plus, était petite et peu musclée. Le tableau clinique présenté est assez différent des crises de contracture de la tétanie, du tétanos. Il n'y a pas de syndrome méningé biologique. Nous discuterons par ailleurs le rôle de l'hypoglycémie. Dans cette affection, on note très rarement une symptomatologie extrapyramidale. L'abaissement de la réserve alcaline, la déshydratation démontrée par l'élévation du rapport érythroplasmatique, l'absence de sudation ne font pas partie de sa symptomatologie habituelle. Par contre le tableau clinique présenté par la malade rappelait en beaucoup de points la symptomatologie striopallidale de certaines encéphalites de l'enfance. Il est évident que les contractures extrapyramidales avec spasmes de torsion font penser, dans notre cas, à une atteinte ou à un dysfonctionnement du striatum des voies strio-pallidales.

En tout cas le syndrome humoral est conforme à celui qu'on trouve dans les états d'insuffisance surrénale aiguë. Insistons encore sur l'hyperazotémie, l'hypoglycémie, l'augmentation du potassium, l'abaissement de la réserve alcaline, l'élévation du rapport érythroplasmatique. Notons certains faits paradoxaux : les chiffres normaux du cholestérol et des lipides totaux habituellement abaissés, le chiffre normal du chlore total, l'élévation du chlore globulaire avec inversion du rapport chlore globulaire sur chlore plasmatique. Le chlore plasmatique est cependant nettement abaissé dans notre cas conformément à la règle.

Le traitement est alors institué, sitôt le diagnostic posé, ce qui est fait bien avant d'avoir reçu les renseignements des résultats donnés par le laboratoire.

A 23 heures :

Syncortyl : 5 milligrammes intramusculaire

Pressyl sous-cutané : 3 cc.

Sérum salé hypertonique à 20% : 20 cc. soit 4 grammes de sel, en injection intraveineuse.

A 24 heures :

Adrénaline : 1 milligramme intramusculaire

Solucamphre : 5 cc.

Sérum salé isotonique sous-cutané : 500 cc. soit 4,5 grammes de sel.

Le 30 janvier 1941.

A 2 heures du matin :

Glycémie : 1,15 (Denigès).

Après la prise de sang, on fait prendre à la malade de l'eau sucrée (20 grammes de saccharose). Le réflexe de déglutition est conservé, l'ingestion est difficile mais possible. Malgré le relèvement du taux glycémique, l'état de contracture reste inchangé. On injecte :

Cortico-surrénale Byla intramusculaire : 2 ampoules, soit 3 grammes d'organe frais.

Pressyl : 3 cc. sous-cutané.

A 4 heures :

Syncortyl : 5 milligrammes intramusculaire

Adrénaline : 1 milligramme intramusculaire

Solucamphre : 5 cc. sous-cutané

Spartéine : 10 centigrammes sous-cutané.

La malade absorbe de nouveau 20 grammes de saccharose.

A 5 heures :

Le coma est devenu plus profond, le regard plus terne, le pouls n'est plus perceptible. Par contre, les contractures ont presque disparu et il n'y a plus de grandes crises paroxystiques.

A 7 heures 30 :

Glycémie : 0,82 gr. (Folin et Wu).

Les urines sont recueillies par sondage.

Urée : 11,50 gr.

Chlorures : 4,20 gr.

Créatinine : 0,95 gr.

Albumine . traces

Glucose . 0

Acétone : forte présence

Urobiline : traces

Pigments biliaires : 0

Sels biliaires : 0

Le sédiment montre quelques leucocytes et de nombreuses cellules épithéliales.

On injecte :

Adrénaline : 1 milligramme intramusculaire

Laroscorbine Roche : 10 centigrammes intramusculaire

Solucamphre : 5 cc.

A 9 heures :

La malade est dans le coma. Elle présente un stertor respiratoire : les pupilles sont égales, dilatées et réagissent à la lumière. Le réflexe cornéen a disparu, la cornée offre un aspect dépoli, la peau est sèche, la température rectale est de 38°5. Les membres sont hypotoniques dans l'ensemble. Il reste cependant une conservation de l'attitude initiale des mains et des doigts. L'asymétrie faciale a disparu même après excitation du nerf facial à son émergence. La déviation conjuguée de la face et des yeux, le strabisme divergent, les grandes crises toniques ont disparu ainsi que les attitudes de torsion.

A 9 heures 30 :

Cortico-surrénale Byla intramusculaire : 2 ampoules, soit 3 grammes d'organe frais.

A 10 heures 30 :

Syncortyl 4 milligrammes intramusculaire.

L'état de la malade reste inchangé. Le décès survient à 11 h. 30, soit après 12 heures 30 de traitement. L'état de coma a duré 24 heures ; le syndrome d'insuffisance surrénale aiguë a évolué en 65 heures environ.

A 12 heures 15, trois-quarts d'heure après la mort et après formolage cérébral, une nouvelle ponction lombaire est faite :

Albumine : 0,25 gr.

Glucose : 0,64 gr.

Chlorures : 7.50 gr.

Forte présence de formol.

Cellule de Nageotte : 145 éléments par mmc. se répartissant en :

Polynucléés : 65%

Lymphocytes : 33%

Cellules endothéliales : 2%

Bordet-Wassermann : l'hémolyse ne se fait pas.

Benjoin colloïdal : 0000222220000000

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Au point de vue traitement, la malade a reçu en 13 h. 45 :

Syncortyl : 14 milligrammes.

Extrait cortico-surrénal Byla (aqueux) : 6 grammes d'organe frais

Adrénaline : 3 milligrammes

Pressyl : 6 cc.

Solucamphre 15 cc.

Spartéine : 10 centigrammes

Laroscorbine : 10 centigrammes

Chlorure de sodium : 9,50 grammes

Saccharose : 40 grammes

Notons malgré le relèvement de la glycémie à 0,82 et à 1,15 gr., dosée 4 heures et 9 heures 30 avant la mort, la persistance des contractures, leur atténuation puis l'aggravation du coma.

Le 7 mars, soit au bout de 36 jours, l'ensemencement du liquide céphalorachidien sur milieu de Petrignani est négatif.

DEUXIEME PARTIE

HISTORIQUE ET OBSERVATIONS

En 1899, Klippel publia l'observation d'un malade addisonien qui avait présenté des accès de délire pendant quelques mois, des convulsions épileptiformes, et qui mourut dans le coma. Cet auteur, le premier, a introduit la notion d'encéphalopathie addisonienne dans la pathologie. Voici le tableau clinique et anatomopathologique qu'il en donne.

Un addisonien de 57 ans fut pris, deux jours avant son entrée, d'une crise d'excitation cérébrale : elle fut suivie d'une perte de connaissance de cinq minutes. Le 1er février 1899, une deuxième crise se produisit dans la rue. Il fut alors amené à l'Hôtel-Dieu. Pendant son séjour, le malade eut vingt crises se produisant vers 4 heures du matin. Habituellement le malade commençait par être en proie à un délire qui se traduisait par des paroles incohérentes ou par des crises violentes, véritables hurlements; il quittait son lit pour parcourir la salle; tout à coup il était pris de convulsions, au dire de ses voisins; ses bras se contractaient et se tordaient, et malgré cela il continuait à parler à haute voix et à marcher dans la salle. Enfin le malade perdit complètement connaissance à la suite de convulsions et demeura dans le coma plus ou moins longtemps. Il n'y avait pas d'albumine dans les urines. Quatre jours avant sa mort le malade eut une crise d'une violence extrême de 1 h. à 8 h. du matin, suivie de coma et de mort.

L'examen anatomo-pathologique montra une caséification des capsules surrénales, une tuberculose pulmonaire à forme fibreuse et des lésions d'encéphalite diffuse à marche subaiguë.

C'est sur cet ensemble anatomopathologique et clinique très particulier que Klippel fonda l'entité nosologique de l'encéphalopathie addisonienne. Pour lui, ces troubles sont dus à l'auto-intoxication addisonienne sur les différents centres encéphalitiques et particulièrement sur le cervelet, étant donnée la fréquence de l'asthénie. Cette encéphalite est le degré le plus accusé de l'action du poison addisonien.

Cette observation originale caractérisée par la prédominance de convulsions, d'agitation a conduit les auteurs à la classer sous le nom d'encéphalopathie addisonienne à forme convulsive. Par la suite, on décrivit d'autres manifestations des troubles nerveux de la maladie d'Addison. C'est ainsi qu'on peut distinguer avec Sergent des formes cliniques à marche aiguë et à marche lente.

Parmi les premières, bien étudiées par Talbot, Bailey, Andrews chez l'enfant, cette forme convulsive se manifeste par des troubles gastro-intestinaux, des vomissements, de la diarrhée avec ou sans température, du purpura, des convulsions suivies de mort. A l'autopsie, on constate l'existence d'hémorragie capsulaire. Nobécourt et Paisseau notèrent des mouvements choréïformes intermittents des membres et du cou : ils ne firent pas d'examen du cerveau. Laignel-Lavastine a décrit, chez l'addisonien juvénile, une forme convulsive avec myoclonies : mouvements de la face, des membres, d'allure gesticulatoire, avec hébétude, voix scandée.

Dans notre deuxième observation, la malade, comateuse et fortement agitée, présentait des signes d'excitation neuro-musculaire qui dominaient le tableau clinique. L'examen neurologique révéla :

1° L'existence de signes d'irritation pyramidale avec hyperréflectivité tendineuse diffuse.

2° Un syndrome méningé avec vomissements, raideur de la nuque sans signe de Kernig, hyperesthésie cutanée. La raie vasomotrice de Trousseau était très nette. Les résultats de la ponction lombaire sont normaux.

3° Des convulsions permanentes, localisées à la face pro-

voquant du grimacement du visage et du grincement des dents. De plus sur un fond de contracture plastique, cireuse, du type extrapyramidal (avec phénomène de la roue dentée) se sont greffées de nombreuses crises paroxystiques de contracture des quatre membres en extension, adduction forcée et rotation interne, à type de spasme de torsion, avec tendance à l'enroulement du corps et des membres. Enfin, la malade a présenté des crises d'orthotonos et même d'opisthotonos, relevant de cette contracture d'origine encéphalitique.

Par ces derniers signes neurologiques, notre cas II s'apparente donc assez étroitement aux caractéristiques de la forme clinique d'encéphalopathie addisonienne précédemment décrite.

Le coma apoplectiforme, étudié par Arnaud, présente une grande importance en médecine légale. Le malade tombe brusquement dans le coma, ses extrémités sont cyanosées, la respiration est rapide et superficielle, le pouls petit, le ventre ballonné. La mort survient en quelques heures. Cette forme est liée à une hémorragie ou à une tuberculose massive des surrénales. On doit intégrer, en effet, dans cette forme la surrénalite hémorragique aiguë méningococcique, ou syndrome de Waterhouse-Friedrichsen. Cette affection, dont il est rapporté quarante-deux cas dans la littérature, survient avec une particulière fréquence chez l'enfant (39 cas chez des enfants de moins de 5 ans). Le début, brutal et inopiné, se marque par une température élevée (39°-41°), de l'asthénie très marquée, parfois des crampes abdominales et musculaires. Le pouls est rapide, filant, hypotendu. Un coma sans signes de localisation neurologique survient bientôt. Le *purpura fulminans* apparaît, sauf quand l'affection frappe le nouveau-né. Dans tous les cas où elle fut recherchée, l'hypoglycémie est notée. Souvent elle est très marquée (0,26 gr. dans le cas de E. Rutishauser et H. Barbey). Elle manque dans le cas de Bawatter où le taux du sucre sanguin noté était de 1,54 gr., sept heures avant la mort. Dans le cas de Rutishauser et Barbey l'urée était à 0,92 gr., les lipides à

2,20 gr., le chlore total à 3,08 gr. L'hyperazotémie est fréquente ainsi que l'hyperleucocytose (7.000 à 68.000). L'évolution est toujours mortelle en 12 à 24 heures en moyenne, exceptionnellement en 72 heures (Bawatter). A l'autopsie on constate des suffusions sanguines viscérales, péricardiques, endocardiques, pleurales, péritonéales et surtout surrénales pouvant aller jusqu'à l'infarcissement apoplectique total de ces glandes. Le méningocoque est faiblement cultivable dans la plupart des exsudats. On note également des lésions cérébrales superposables à celles constatées au cours de l'hyperinsulinisme thérapeutique : disparition des corpuscules de Nissl au niveau de grosses cellules ganglionnaires, et amibiose de la glie cérébrale. Les lésions histologiques fines furent constatées sur des cerveaux prélevés trois heures après la mort (cas de Rutishauser et Barbey). Cependant elles ne s'accompagnent pas de phénomènes inflammatoires.

La forme comateuse, presque assimilable à la précédente, peut être considérée comme l'aboutissant et l'exagération de l'état de somnolence habituelle, de torpeur, d'asthénie, de prostration si caractéristique des addisoniens. Le malade se présente avec de la résolution musculaire, l'abolition des réflexes rotuliens, des troubles pupillaires, de l'obnubilation intellectuelle. Le diagnostic de cette forme se pose difficilement.

Parmi les formes psychopathiques, Laignel-Lavastine a distingué une forme délirante. Elle comporte une symptomatologie à type de confusion mentale : ralentissement de l'idéation, amnésie, désorientation, hallucinations, conceptions délirantes. Dominant parfois le tableau clinique de la maladie d'Addison, cette forme ne saurait être négligeable : la malade de l'observation de Porot a d'abord été soignée pour troubles mentaux; les hallucinations, les idées d'influence et de persécution, l'anxiété et l'agitation la caractérisaient.

Enfin la forme pseudo-méningitique, décrite par Sergent, débute comme une méningite tuberculeuse par de l'amaigrissement, de la prostration, de l'apathie, des troubles du carac-

tère avec des signes d'insuffisance surrénale. La période d'état se caractérise par une céphalée, moins accusée que dans la tuberculose méningée et plus tardive, des vomissements porracés et constants avec efforts, de la constipation, de la photophobie (avec douleur à la pression des globes oculaires), de l'inégalité pupillaire (passage spontané du myosis à la mydriase), une hyperesthésie généralisée, des douleurs lombaires et épigastriques; mais les contractures musculaires manquent ainsi que le signe de Kernig; les réflexes cutanés sont normaux. La position en chien de fusil existe, ainsi que le cri hydrencéphalique. Le pouls et la température sont irréguliers (il n'y a pas les trois cycles comme dans la méningite tuberculeuse). L'hypotension artérielle est très marquée et on note le phénomène du pouls capillaire. Le tableau clinique est complété par l'existence d'une asthénie extrême, d'éructation, de hoquet, de gêne respiratoire, de cyanose des extrémités, de troubles vaso-moteurs ou spasme capillaire : pour Sergent, raie blanche; pour Laignel-Lavastine raie blanche entre deux raies rouges; dans nos deux cas, raie rouge. La ponction lombaire n'a jamais été pratiquée, sauf dans le cas cité par Lebrun, dont voici l'observation résumée.

Le malade, qui présente depuis plusieurs mois de l'asthénie, des troubles digestifs assez importants et un amaigrissement de 12 kg., est dans un état de prostration extrême, subcomateux, avec excitation psychique intermittente depuis la veille de son entrée à l'hôpital. L'examen clinique fait plutôt porter le diagnostic d'encéphalite aiguë : on constate l'existence de myoclonies localisées à la face externe de la cuisse droite, de hoquet par intermittence. L'examen neurologique révèle :

1° Un syndrome pyramidal gauche : l'exagération des réflexes tendineux aux membres supérieur et inférieur, clonus inépuisable de la rotule, Babinski avec extension du gros orteil, signes d'Oppenheim et de Gordon.

2° L'existence de contractures aux membres supérieurs avec phénomène de la roue dentée particulièrement net à gauche, et exagération des réflexes de posture.

3° De l'hyperesthésie cutanée, des signes de réaction méningée (raideur de la nuque, Kernig et Brudzinski manifestes), mais sujets à éclipses, tandis que les signes pyramidaux et parkinsoniens sont constants durant toute l'évolution.

4° Le réflexe photomoteur est normal; il n'y a pas de paralysie de la musculature extrinsèque (il n'y a pas eu moyen de faire d'autre examen oculaire).

Le syndrome de méningo-encéphalite s'accompagne de signes d'insuffisance surrénale. Tension artérielle : Mx 8-Mn 5 au Vaquez. Pouls petit, battant 140 fois par minute. Température 38°.

On note du collapsus cardio-vasculaire. Il n'y a rien à signaler à l'examen des autres appareils. La mort survient le soir. Les examens pratiqués ont donné les résultats suivants :

Urée	2 gr.
Glycémie	0,50 gr.
Bordet-Wassermann.....	négatif

A la ponction lombaire, le liquide céphalo-rachidien est très hypotendu.

Albumine	0,76 gr.
Glycose	0,66 gr.
17,6 éléments	75 % de polynucléaires
—	25 % de lymphocytes

Pas de bacille de Koch.

L'autopsie montre une tuberculose des surrénales, des reins, du poumon, et une congestion encéphalique diffuse. Il s'agit d'une encéphalopathie aiguë addisonienne à forme pseudo-méningée.

Dans l'observation I, le malade a présenté une asthénie psychique considérable, à tel point qu'il n'a pu raconter son histoire (c'est auprès de son entourage qu'elle a été recueillie) ou même préciser les détails demandés. Il a oublié complètement certains épisodes de sa maladie. Il a été à la fois confus

et délirant. Mais rapidement une réaction méningée fruste s'est ajoutée aux troubles précédents : céphalées, vomissements, raideur de la nuque sans Kernig, constipation, raie vaso-motrice de Trousseau. Les résultats d'une ponction lombaire font discuter l'hypothèse d'une méningite tuberculeuse : dix lymphocytes à la cellule de Nageotte, l'absence de bacille de Koch, et l'augmentation légère de l'albumine (0,32gr.). Il semble que les troubles neuro-psychiques présentés par notre addisonien aient pris l'allure d'encéphalopathie surtout à forme pseudo-méningitique.

A côté des formes aiguës d'encéphalopathie addisonienne, il existe des formes subaiguës et des formes lentes. A leur sujet, Sergent note que : « Dans la maladie d'Addison, l'encéphale ne subit, en général, aucune atteinte en dehors des périodes d'accidents aigus ou de la phase terminale de la maladie. L'intelligence et la mémoire demeurent intactes. Mais le sujet, progressivement affaibli, s'enfonce dans un état demi-somnolent qui aboutit à la prostration complète. Ce n'est là qu'un des éléments de l'état d'asthénie profonde avec aboulie dans lequel il est plongé. Cet état aboutit tôt ou tard au coma. »

L'encéphalopathie subaiguë, qui accompagne la prostration habituelle des sujets atteints d'insuffisance surrénale lente, n'est que le prélude de l'encéphalopathie aiguë. Mais celle-ci peut survenir brusquement.

L'encéphalopathie lente ou subaiguë affecte une forme psychasthénique très particulière, soit dépressive, mélancolique avec insuffisance surrénale, soit neurasthénique : les sujets sont alors apathiques, paresseux, moroses, hypotoniques. »

TROISIEME PARTIE

TABLEAU CLINIQUE

Il est difficile de donner un tableau clinique d'ensemble de l'encéphalopathie addisonienne. Cependant il importe de séparer les formes aiguës des formes lentes, entre lesquelles se placent des formes subaiguës, qui représentent le plus souvent des états transitoires entre les deux premières formes plus que des états autonomes et nettement caractérisés.

Les *formes aiguës* évoluent constamment vers la mort en des délais variant de quelques heures à quelques jours.

Les *formes subaiguës* ou à poussées successives peuvent durer quelques semaines.

Les *formes chroniques*, encore plus discutables, puisqu'elles ne constituent que l'accentuation de la psychasthénie habituellement rencontrée dans la maladie d'Addison, durent quelques mois et sont susceptibles d'amélioration ou de rechute suivant parallèlement le sort de la maladie et l'influence thérapeutique des extraits cortico-surrénaux.

Il est rare de voir survenir inopinément les phénomènes neuro-psychiques qui constituent le tableau clinique de l'encéphalopathie addisonienne. Ces signes neuro-psychiques sont l'expression la plus apparente des phénomènes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë dont ils viennent couronner l'évolution terminale. Mais il ne faut pas perdre de vue que ces symptômes nerveux ne sont que des modes d'expression de l'insuffisance surrénale aiguë qui peut revêtir deux autres aspects cliniques : la forme gastro-intestinale et la forme cardio-vasculaire.

A. La **forme gastro-intestinale** est la plus habituelle. Elle fut décrite par Sergent et Léon Bernard. Le début en est marqué par des douleurs abdominales très violentes avec vomissements alimentaires puis bilieux incoercibles, accompagnés de diarrhée cholériforme. Le malade est profondément prostré, couvert de sueurs visqueuses; ses extrémités sont froides et cyanosées. Il souffre de crampes musculaires violentes dans les lombes, les cuisses et les mollets. La température s'abaisse au-dessous de la normale, le pouls s'accélère, la tension artérielle s'effondre. La mort survient en quelques jours, parfois en 24 ou 48 heures, soit dans un état de collapsus cardio-vasculaire, soit subitement à l'occasion d'un mouvement. Cette forme peut réaliser par l'intensité de ses vomissements et de ses douleurs abdominales un aspect pseudo-péritonéal (Ebstein), surtout lorsqu'on note du météorisme et de l'arrêt des matières et des gaz (formes pseudo-occlusives, formes pseudo-appendiculaires).

B. La **forme cardio-vasculaire** réalise une asystolie aiguë ou un état de collapsus extrême avec refroidissement des extrémités, cyanose, tachycardie ou tachyarythmie et effondrement tensionnel.

C. Les **formes nerveuses** que nous nous proposons de décrire sont plus rares. Le plus souvent, elles sont accompagnées ou précédées par de la psychasthénie, de la frilosité, de l'abattement, un certain degré de collapsus vasculaire et d'affaissement tensionnel d'ailleurs inconstant, mais surtout de troubles digestifs. Ceux-ci, relatés dans la plupart des observations, se manifestent par une recrudescence des douleurs lombaires, et surtout solaires, survenant par crises paroxystiques et s'accompagnant de diarrhée et de vomissements aqueux et bilieux. La langue est propre, il n'y a pas de température. L'intensité de ces troubles digestifs n'égarera pas l'esprit du médecin averti de leur véritable signification chez un malade pigmenté, asthénique, hypotendu et déshydraté.

En l'absence de tout renseignement, la pigmentation cutanéo-muqueuse doit mettre le médecin sur la voie du diagnostic. Enfin l'examen humoral ne sera pas négligé, et l'hypoglycémie, l'hypochlorémie, l'hyperazotémie, la baisse de la réserve alcaline, l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie peuvent avoir un intérêt diagnostique. Il est vrai que ces examens biologiques sont difficilement réalisables dans la pratique courante, et ne sont pas indispensables au diagnostic.

Dans les formes nerveuses de l'insuffisance surrénale aiguë, quatre groupes de symptômes peuvent soit prédominer isolément, se succéder ou s'associer : les troubles mentaux, les contractures, le méningisme, le coma.

I. *Les troubles mentaux.* — Ils sont parfois isolés (formes mentales pures de Laignel-Lavastine, de Porot). Ils sont le plus souvent associés aux syndromes suivants, constituant alors les formes neuro-psychiques (Klippel). Dans ce dernier cas, l'agitation psychique précède ou accompagne le syndrome méningé ou le syndrome d'excitation neuro-musculaire. Dans les formes dites chroniques, à évolution lente, on note d'une façon continue ou épisodique l'accentuation de la psychasthénie, l'indifférence émotive, l'euphorie ou l'inconscience de l'état de santé, l'hébétude, la prostration pouvant aller jusqu'à la torpeur. Le malade sort de cet état pour prononcer quelques mots et il retombe dans sa somnolence, dans son tuphos après cet effort. L'amnésie peut être complète et l'aboulie totale. Cependant pour Sergent, la mémoire et l'intelligence seraient longtemps intactes. En dehors de cette apathie, de cette aboulie, de ce psychisme morose, on peut voir encore des troubles du caractère, de l'irritabilité surtout dans les formes méningées.

On peut rencontrer également des troubles du type confusion mentale avec désorientation dans le temps et dans l'espace, ralentissement de l'idéation, amnésie, délire onirique. Des idées et conceptions délirantes d'influence ou de persécution peuvent se greffer dans les états hallucinatoires et

anxieux (Porot). Enfin dans le cas de Klippel, le malade avait des crises d'agitation psychomotrice furieuse avec hurlement, dromomanie, délire se traduisant par des paroles incohérentes.

II. Le *syndrome méningé* présente certains caractères particuliers. Plus net dans les formes à marche subaiguë, le syndrome méningé peut également se rencontrer dans les formes aiguës (ob. II, Lebrun). La céphalée et les vomissements existent, mais la constipation est rare, remplacée plus souvent par de la diarrhée. On peut d'ailleurs penser que les troubles digestifs sont attribuables à l'insuffisance surrénale. L'amaigrissement, la prostration, l'apathie, les troubles du caractère sont également très fréquents. L'hyperesthésie cutanée est si nette que la piqûre ou le pincement arrache des cris au malade, même lorsqu'il est dans un coma léger (obs. II). On peut voir de l'inégalité pupillaire et de l'hyperéflexie tendineuse diffuse. Des troubles respiratoires avec pauses, le hoquet, les variations de fréquence du pouls, le cri hydrencéphalique ont été notés. Les troubles vaso-moteurs traduisent la dystonie neuro-végétative. Pour Sergent on note une raie blanche; pour Laignel-Lavastine la raie blanche est encadrée de deux raies rouges; dans nos deux cas, la raie rouge vasomotrice de Trousseau était manifeste et tenace. Il n'est pas un seul signe énuméré qu'on ne puisse rencontrer dans la méningite tuberculeuse.

L'attitude en chien de fusil, le dos tourné à la lumière, est inconstante. Mais, aspect primordial, les contractures de type méningé manquent ou sont atypiques et variables d'un moment à l'autre lorsqu'elles existent. Dans nos deux cas, la raideur de la nuque existait, mais on ne trouvait pas les signes de Kernig et de Brudzinski. Pour Sergent les contractures musculaires et en particulier le signe de Kernig manquent. Dans le cas de Lebrun, la raideur de la nuque, les signes de Kernig et de Brudzinski étaient peu nets et sujets à éclipses.

La ponction lombaire n'a été pratiquée que dans nos deux

cas et celui de Lebrun. Le liquide était clair, non xanthochromique, plutôt hypotendu dans le cas de Lebrun et dans notre cas I. La formule cytochimique est très particulière et très différente du liquide retiré dans la méningite tuberculeuse et même de celui des autres méningites lymphocytaires. Nous rassemblons les résultats dans un tableau synoptique.

	Cas Lebrun	*Cas I*	*Cas II* — *Début*	*Cas II* — *Post mortem*
Albumine	0,76	0,32	0,20	0,25
Sucre	0,66	0,58	0,75	0,64
Chlorures	»	7,2	7,5	7,5
Cellule de Nageotte	17,6	10,5	1,5	145
Polynucléaires	75 %	»	»	65 %
Lymphocytes	25 %	100 %	100 %	33 %
Cellules endothéliales	0	»	»	2 %
Benjoin colloïdal	»	»	normal	normal
Bordet-Wassermann	»	»	négatif	hémolyse nulle
Recherche du B. K.	0	0	0	0
Inoculation	»	»	négatif	»
Culture	»	»	négatif	»

Au point de vue clinique, l'albuminorachie peut être augmentée, normale ou à la limite supérieure des taux normaux, mais constamment le taux du sucre et des chlorures sont normaux, contrairement à ce qui se passe dans la méningite tuberculeuse où ces chiffres sont abaissés. La réaction cellulaire est souvent minime ou modérée. Dans le cas II, la réaction cellulaire *post mortem* est évidemment d'interprétation délicate. Dans le cas de Lebrun, notons la prédominance nette des polynucléés sur les lymphocytes, ce qui n'est pas habituel dans la méningite tuberculeuse dans laquelle la réaction cellulaire est plus importante. Le benjoin colloïdal et le Bordet-Wassermann étaient négatifs dans le cas II. Dans tous les cas, on n'a pu mettre le bacille de Koch en évidence à l'examen direct. L'inoculation au cobaye et la culture sur milieu de Petrignani du liquide céphalorachidien du cas II ont été négatives.

On voit que l'aspect du syndrome méningé est assez dif-

férent de celui rencontré dans la méningite tuberculeuse. Malheureusement les observations avec analyse du liquide céphalorachidien sont encore trop peu nombreuses pour étayer nos conclusions. Il est possible que certaines observations antérieures, mises dans cette forme clinique, ne soient que de simples méningites tuberculeuses. Le critère de l'analyse du liquide céphalorachidien nous paraît absolument indispensable pour classer les faits.

Dans la pluparl des cas, il s'agil plus de méningisme el de réaction méningée que de méningile franche. L'évolution est variable. Tantôt le syndrome méningé est effacé et évolue à l'ombre du syndrome encéphalique qui domine la scène clinique et règle la rapidité d'évolution (cas II, cas de Lebrun), tantôt il est au premier plan et peut durer quelques semaines (cas I, cas de Sergent, de Laignel-Lavastine). Ces dernières observations peuvent être classées dans les formes subaiguës.

III. *Les contractures.* — Il est remarquable que, dans une maladie où la fatigabilité musculaire est un symptôme capital, se traduisant par une réaction ergographique myasthénique, l'on puisse trouver fréquemment des contractures.

Celles-ci peuvent être localisées sous formes de crampes siégeant aux mollets, aux cuisses, dans la région lombaire (Sergent et Bernard). Ainsi dans notre observation II, on note un strabisme divergent et une contracture faciale gauche qui disparurent avec l'accentuation du coma. On peut voir des myoclonies localisées à la face externe de la cuisse (Lebrun), du hoquet diaphragmatique (Lebrun, Sergent).

Ces signes d'excitation neuro-musculaire peuvent être généralisés sous forme de myoclonies, massives, non fibrillaires ou fasciculaires, donnant un aspect gesticulatoire atteignant la face et les membres (Laignel-Lavastine), un aspect choréïforme intermittent (Nobécourt et Paisseau) s'accompagnant à la face de grimacements, de grincements de dents (obs. II). Plus souvent ces contractures ont un aspect extrapyramidal. La contracture modérée est cireuse et plastique;

elle s'accompagne d'exagération des réflexes de posture et du phénomène de la roue dentée (Lebrun). Cependant, il n'y a pas de tremblement distal, intentionnel ou statique. La contracture met les membres en extension. L'aspect de cette contracture est très différent de celui qu'on peut observer dans la tétanie. D'autres fois (cas de Klippel, cas II), on note sur ce fond de contractures permanentes du type extrapyramidal, des crises paroxystiques affectant l'allure de spasme de torsion avec tendance à l'enroulement du membre en extension autour de son axe. Cette tendance à l'enroulement peut s'accuser sous forme de déviation conjuguée de la face et des yeux, et de crises d'opistothonos et d'orthotonos (obs. II). Jamais on n'a signalé de crise, d'athétose ou d'hémiballisme ou de syndrome de Magendie-Hertwig. Par contre, des crises dystoniques ont été notées sous forme de paroles scandées et dysarthrie (Laignel-Lavastine).

Ces myoclonies, ces troubles choréïformes et parkinsoniens, ces crises dystoniques, dysbasolordotiques, ces spasmes d'enroulement traduisent sans aucun doute une atteinte des noyaux gris centraux (striatum ou voies striopallidales).

Ces troubles de contraction musculaire ont une répercussion fâcheuse sur l'état du malade dont les réserves glycogéniques sont déjà appauvries. Ils sont, en effet, trop souvent annonciateurs d'une fin prochaine, surtout quand ils surviennent par crises plus ou moins rapprochées. La tendance à la soudure de ces crises constitue alors un véritable état de mal pseudo-tétanique. Elles sont dans ce dernier cas contemporaines ou annonciatrices du coma. Quand celui-ci est marqué, elles s'espacent, s'affaiblissent et disparaissent.

Dans certaines observations, on note des signes d'irritation pyramidale cependant moins fréquents que les signes d'irritation extrapyramidale. Cela ne doit pas étonner en raison des rapports de contiguité que les noyaux gris centraux affectent vis-à-vis de la capsule blanche interne. On note de l'hyperéflectivité tendineuse diffuse (obs. II) ou localisée à topographie hémiplégique (Lebrun) avec polycinésie, réflexes ostéo-

périostés. Lebrun note même du clonus inépuisable de la rotule, les signes de Babinski, Gordon et Oppenheim positifs à gauche.

En résumé les contractures extrapyramidales offrent un aspect relativement fréquent et assez spécial de l'affection; elles peuvent s'associer à un certain degré d'irritation pyramidale.

IV. *Le coma.* — Dans les formes suraiguës, le malade tombera d'emblée dans le coma avec perte plus ou moins progressive de la conscience, abolition des réflexes tendineux et cutanés. Les membres sont hypotoniques et reposent inertes sur le plan du lit. A cette phase, la sensibilité est relativement conservée et le malade réagit aux excitations fortes. Dans certains cas, les réflexes sont vifs, il y a de la contracture, et une agitation légère peut venir contrarier l'examen neurologique. Le pouls est petit, rapide, régulier, la tension artérielle souvent imprenable. Les lèvres et les extrémités unguéales sont cyanosées. La respiration est courte, superficielle, régulière et rapide. La vessie est en rétention, et en général les urines sont rares du fait de la déshydratation du malade qui est souillé par des vomissements aqueux et une diarrhée fréquente. Dans certains cas, on ne note aucun signe neurologique de localisation. Dans d'autres cas, on peut voir des contractures. Le coma progresse; le réflexe de déglutition, les réflexes lumineux et cornéen disparaissent, l'agitation fait place à une résolution musculaire complète avec abolition des réflexes tendineux et de la sensibilité. Le ventre se ballonne, le pouls disparaît, la cornée devient terne et hypotonique, la pupille se dilate et le malade meurt en hypothermie. Dans notre cas II, nous avons noté une température de 38°5. On conçoit l'intérêt médico-légal de cette forme, qui, sauf la pigmentation, peut faire penser à un empoisonnement.

Cette phase de coma peut survenir d'emblée ou succéder aux syndromes mentaux, méningés et neuro-musculaires précédemment décrits.

En résumé, au point de vue clinique, l'encéphalopathie addisonienne a des modalités d'expression diverses : *formes mentales* avec tuphos, psychasthénie, aboulie, confusion mentale, troubles du caractère, hallucinations, états d'anxiété, conceptions délirantes ; *formes pseudo-méningées* avec diarrhée, raideur de la nuque, peu ou pas de contractures, inconstance ou absence des signes de Kernig et de Brudzinski, liquide clair, hypotendu, non xanthochromique, peu albumineux, avec taux de chlorures et de glucose normaux, réaction cellulaire nulle ou faible à tendance polynucléaire sans bacille de Koch ; *formes avec contractures musculaires* plus fréquentes et plus caractéristiques, s'accompagnant de myoclonies, de troubles choréïformes ou parkinsoniens, de crises dystoniques, dysbasolordotiques, de spasmes de torsion se greffant sur un état d'hypertonie permanente ou non, accompagnées ou non de syndromes d'hyperexcitabilité pyramidale diffuse ou localisée, de *coma* enfin qui est le stade terminal et quasi-inexorable de tous les états précités. Ces troubles neuropsychiques ne sont que l'expression des modalités de souffrance ou de lésion du cortex cérébral des noyaux gris centraux, des voies pyramidales ou des méninges vis-à-vis de l'agression du névraxe par des toxiques résultant directement ou indirectement de l'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë. L'encéphalopathie addisonienne est une forme clinique peu fréquente de l'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë dont les manifestations digestives, cardiovasculaires et humorales sont précoces et plus constantes.

QUATRIEME PARTIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Dans les différentes observations cliniques d'encéphalopathie addisonienne, comprenant des examens anatomopathologiques, on relève les lésions suivantes.

Dans le cas de Klippel, on constata, à l'examen macroscopique, un œdème cérébral sans lésions méningées. Microscopiquement les artérioles de la substance grise étaient hyperhémiées avec diapédèse dans les vaisseaux lymphatiques : des cellules rondes assez abondantes et bien colorées, quelques leucocytes au niveau des espaces péricellulaires, des cellules cérébrales légèrement tuméfiées avec noyaux souvent refoulés à la périphérie; l'inflammation vasculaire dans la substance blanche de l'encéphale était superposable, avec boules de désintégration de la myéline et multiplication des noyaux. De plus, dans la moelle, on notait des lésions diffuses des tubes nerveux offrant les modifications décrites et marquant les différents stades d'altération qui aboutissent aux dégénérescences spinales. Elles ont souvent été rencontrées en cas d'encéphalite : au milieu des gaines à myéline tuméfiée, on observait des amas granuleux provenant de la désintégration du cylindraxe et colorés par ses réactifs. Sur d'autres tubes plus rares, les lésions moins avancées se réduisaient au gonflement du cylindrax et à la tuméfaction de la myéline. Ces lésions très diffuses prédominaient dans les cordons postérieurs et latéraux.

En 1889, Amabalino trouva que, dans la moelle et dans le cortex, la chromatolyse s'accompagne de déformations des

cellules pyramidales avec très faible atteinte des ganglions splanchniques.

Laignel-Lavastine, en 1906, ne constata aucune lésion macroscopique dans un cas d'encéphalopathie addisonienne à forme convulsive myoclonique. L'examen histologique ne révéla pas de lésions ni méningées, ni conjonctivo-vasculaires au Van Gieson et à l'hématéine-éosine. Au Nissl, les cellules pyramidales géantes, grandes et petites, apparaissaient en chromatolyse totale ou partielle, avec karyolyse fréquente et tuméfaction globuleuse. Par la méthode de Cajal, appliquée à la région du lobule paracentral, on observait des cellules pyramidales bien conservées.

Chez une addisonienne ayant présenté des symptômes d'insuffisance surrénale aiguë à forme de confusion mentale, Laignel-Lavastine trouva absolument intacts l'encéphale, le bulbe et la moelle. L'examen histologique minutieux ne permit pas d'apercevoir le plus léger exsudat ni la plus fine granulation. Au Nissl, on observait seulement une congestion des vaisseaux des méninges et du cortex avec augmentation appréciable des cellules périvasculaires et cellules satellites des cellules nerveuses. Les cellules pyramidales géantes étaient normales. Parfois les grandes cellules pyramidales étaient en chromatolyse et en karyolyse, avec neurophagie plus ou moins accentuée. Quant aux petites cellules pyramidales entourées de nombreux satellites, elles avaient leurs noyaux déformés, aplatis, à membrane ondulée; le protoplasme était, soit en chromatolyse, soit avec des grains chromatiques encore visibles.

Dans trois cas d'insuffisance surrénale aiguë à forme pseudo-méningitique, Sergent note l'absence de lésions des centres nerveux; les méninges sont légèrement congestionnées, mais elles ne renferment pas le moindre tubercule.

Lebrun ne remarque que de l'œdème cérébral diffus avec hyperhémie des artérioles, infiltration péricellulaire. Les cellules corticales sont tuméfiées. Les altérations sont analogues dans la substance blanche.

Rappelons, enfin, que, dans notre cas I, on note de la congestion encéphalique diffuse avec hyperhémie intense, plus marquée dans les régions thalamique, sous-thalamique et dans le mésocéphale, sans lésions cellulaires et sans lésions méningées.

En résumé, sur neuf observations anatomo-cliniques, on note sept fois de la congestion vasculaire siégeant dans trois cas au sein du parenchyme, dans trois autres cas au niveau des méninges, dans un cas au niveau de l'encéphale et des méninges. Dans tous ces cas, elle fut discrète. Elle manquait dans deux cas. L'œdème cérébral n'est noté que deux fois sur neuf. On ne relève aucune lésion macroscopique, en particulier pas de tubercules ou granulations.

Au point de vue *microscopique*, on ne peut tenir compte des trois observations de Sergent qui ne paraissent pas avoir été l'objet d'un examen histologique détaillé. Il reste donc six observations analysables.

Les lésions cellulaires consistent principalement en tuméfaction du protoplasme des grandes et petites cellules pyramidales trouvées dans trois cas, en chromatolyse trois cas, en caryolyse deux cas, en neurophagie un cas, en altération du noyau dans deux cas, en diapédèse ou satellitose dans deux cas. On ne trouve d'altération des cylindraxes sous forme de gonflement de désintégration, de segmentation de la myéline que dans le cas de Klippel. Dans notre cas I enfin, on ne trouve aucune lésion cellulaire. Celles-ci sont incriminées dans les observations de Klippel et de Lebrun. Certaines de ces lésions, telles la tuméfaction des cellules pyramidales, l'œdème et la congestion vasculaire discrète, peuvent être attribuées à des modifications agoniques banales ou à l'imperfection du formolage des centres nerveux avant prélèvement.

Ettlinger et Nageotte ont étudié les lésions histologiques cérébrales survenues chez les animaux surrénalectomisés. Ce sont des altérations très fines et minimes des proloplasmas cellulaires qui sont tuméfiés. Les lésions médullaires consistent en gonflement discret des prolongements protoplasmi-

ques. Nulle part on ne note d'infiltration lymphocytaire. Quant à l'œdème cérébral, Ettlinger et Nageotte font des réserves sur la possibilité de son origine agonique. Si la décapsulation provoque des lésions cérébro-médullaires, on doit concéder qu'elles sont minimes et nullement spécifiques.

En raison de l'inconstance des lésions histologiques observées et du peu de similitude avec les lésions expérimentales par ailleurs minimes, il convient d'être extrêmement prudent dans l'interprétation des faits observés avant d'admettre leur spécificité. Sans nier la possibilité de lésions cellulaires ou cylindraxiles minimes, avec ou sans infiltration lymphocytaire périvasculaire ou péricellulaire, il faut admettre le fait que ces lésions sont inconstantes et que l'on peut trouver des altérations congestives ou œdémateuses qui sont banales, peut-être agoniques, en tout cas, présentant cinq fois sur neuf, des caractères histologiques non spécifiques.

La preuve anatomopathologique de l'encéphalopathie addisonienne n'est pas à l'abri de la critique. Il n'en reste pas moins que les faits cliniques observés attestent la souffrance ou le dysfonctionnement de certaines régions du système nerveux central.

Dans la plupart des observations anatomopathologiques, on doit déplorer l'insuffisance de description de la répartition topographique des lésions. Le cortex paraît avoir été le plus souvent examiné, mais on ne mentionne pas l'état des noyaux gris centraux, du tronc cérébral du bulbe et du cervelet.

L'atteinte corticale peut expliquer les troubles mentaux et les signes d'irritation pyramidale présentée par les sujets. L'état congestif de la pie mère fait comprendre de même les signes méningés. Par contre, aucun auteur ne signale l'état histologique des noyaux gris centraux. Pourtant on note assez souvent des troubles de la série extrapyramidale : contracture, dystonies d'attitude, troubles choréiformes, myocloniques, parkinsoniens, spasmes d'enroulement ou de torsion. Ces troubles du tonus attestent de l'atteinte ou tout au moins du dysfonctionnement de ces noyaux et plus particulièrement

du striatum avec libération de l'activité du globus pallidus. Dans le cas de Klippel et dans notre cas II, on peut admettre que les spasmes de torsion sont dus à une atteinte ou à un dysfonctionnement de la voie labyrinthique centrale au niveau de sa portion temporopariétale (automatose de Zingerlay) ou au niveau du noyau caudé (Delmas-Marsalet et Bergougnan). Ce syndrome s'apparente, en effet, aux spasmes de torsion de la maladie de Ziehen Oppenheim. Il est parfois réalisé dans certaines encéphalites de la rougeole ou de la scarlatine. Dans notre cas I, les régions thalamique et sous-thalamique étaient fortement congestionnées et cependant notre malade n'avait pas présenté de signes de la série extra-pyramidale.

Nous attirons donc l'attention sur la nécessité d'une étude approfondie de l'état histologique des noyaux gris centraux dans les cas d'encéphalopathie addisonienne avec symptômes extrapyramidaux.

CINQUIEME PARTIE

PATHOGENIE DE L'ENCEPHALOPATHIE ADDISONIENNE

A) **Pathogénie des symptômes de l'encéphalopathie**

Les troubles nerveux et mentaux notés au cours de l'encéphalopathie addisonienne relèvent évidemment d'une atteinte ou d'un dysfonctionnement encéphalique.

L'apparition de contractures au cours d'une affection, dont un des symptômes habituels est représenté par une myasthénie marquée, est paradoxale. Nous avons vu qu'il s'agit vraisemblablement, dans ce cas, de perturbations fonctionnelles ou anatomiques des noyaux gris centraux (striatum ou voies striopallidales). Il n'en reste pas moins que l'existence de ces contractures est remarquable en raison de la diminution des réserves glycogéniques musculaires de l'addisonien. D'après Thaddéa, il y a une perturbation de la combustion de l'acide lactique apporté et une augmentation de la créatinurie, vérifiée dans notre cas II.

B) **Pathogénie du syndrome encéphalopathique**.

La plupart des hypothèses expliquant ces symptômes neuropsychiques invoquent des modifications humorales. Parmi ces dernières, l'hypothèse hypoglycémique et l'hypothèse acidosique, défendues par Maranon, conservent une place de choix. Cependant il nous semble que d'autres hypothèses puissent être envisagées.

On peut, en raison de la fréquence avec laquelle surviennent les contractures, penser que ces dernières sont sous la dépendance d'un *hypofonctionnement parathyroïdien*. L'aspect des contractures est assez voisin de celles rencontrées dans la tétanie. Elles en diffèrent cependant par la présence de spasme de torsion, de myoclonies d'aspects choréïformes que l'on ne rencontre pas dans la tétanie. Dans l'encéphalopathie la perte de conscience va jusqu'au coma, le signe de Trousseau fait défaut, ainsi que les spasmes glottiques, les crises de cyanose et les troubles respiratoires. D'autre part, dans la tétanie, la glycémie, l'azotémie sont normales, la réserve alcaline est augmentée. Certes il y a hypercréatinurie dans l'encéphalopathie (cas II), mais aussi hypoglycémie, hyperazotémie et diminution de la réserve alcaline. Les tableaux cliniques et humoraux de la tétanie et de l'encéphalopathie addisonienne ne sont donc pas comparables. L'hypothèse d'un dysfonctionnement parathyroïdien, au cours de l'insuffisance surrénale, doit être rejetée, d'autant plus que cette hypothèse ne saurait expliquer les formes nerveuses sans contracture.

Il semble donc que les accidents nerveux soient sous la dépendance directe d'un dysfonctionnement ou de lésions encéphaliques. Ces dernières peuvent être elles-mêmes causées par l'*ischémie* due au collapsus vasculaire, un *processus toxi-infectieux* ou un *processus toxique humoral*.

Le *collapsus vasculaire* est parfois intense dans les accidents d'insuffisance surrénale aiguë, quelquefois même au premier plan de la scène clinique. Cependant, les lésions constatées dans l'encéphalopathie ne sont pas d'ordre ischémique, mais bien congestif. L'effondrement tensionnel extrême n'est pas précoce. Dans notre cas II la tension artérielle ne s'effondra que six heures environ après le début des accidents nerveux. Il semble bien que cette hypothèse ne puisse être soutenue.

Les accidents d'insuffisance surrénale aiguë sont sous la dépendance de *lésions inflammatoires* et destructives des surrénales. Les infections le plus souvent rencontrées sont, tout d'abord, la tuberculose, et très accessoirement le paludisme,

la syphilis et quelques maladies infectieuses graves : diphtérie, typhoïde, variole, *purpura fulminans* méningococcique. On pourrait se demander si les lésions encéphaliques ne sont pas de même nature que l'affection causale. Or, dans les cas où le cerveau a été examiné histologiquement, on ne note que dans le cas de Klippel de l'infiltration lymphocytaire périvasculaire, et dans le cas de Laignel-Lavastine de la satellitose. Ces phénomènes n'ont pas été retrouvés dans les autres cas, ni dans celui de Rutishauser et Barbey concernant un purpura fulminans avec apoplexie surrénale. D'autre part, les lésions trouvées dans l'encéphalopathie addisonienne sont très différentes de celles décrites dans la méningite tuberculeuse. Dans cette dernière affection, les lésions inflammatoires portent sur les méninges où l'on relève des granulations, mais surtout une congestion nette et constante de la pie mère avec vaso-dilatation capillaire. Un exsudat fibrino-purulent remplit les espaces sous-arachnoïdiens. Les méninges sont adhérentes à l'écorce cérébrale qui est œdématiée et ramollie. L'examen microscopique montre une altération des cellules nerveuses à ses divers stades : chromotolyse, tuméfaction globuleuse, destruction. Le tissu interstitiel est infiltré de cellules rondes particulièrement abondantes autour des vaisseaux auxquels elles forment un manchon leucocytaire. D'autre part, le syndrome méningé de l'encéphalopathie addisonienne est différent de celui de la méningite tuberculeuse : peu ou pas de raideur de la nuque, et de Kernig, liquide hypotendu, faiblement albumineux, avec des taux de glucose et de chlorures normaux, une hypercytose nulle ou discrète du type polynucléaire. Ce liquide ne renferme pas de bacille de Koch et, dans notre cas II, on ne put faire la preuve de sa nature tuberculeuse ni par la culture, ni par l'inoculation au cobaye. Enfin on a reproduit expérimentalement par la surrénalectomie bilatérale des troubles nerveux (travaux de Brown-Séquard 1856; d'Abelous et Langlois chez le chien 1892; d'Ettlinger et Nageotte). Ces derniers auteurs ont constaté des altérations histologiques fines des cellules cérébrales avec

tuméfaction des protoplasmes cellulaires, gonflement discret des prolongements protoplasmiques. Jamais ils n'ont trouvé d'infiltration lymphocytaire. La théorie infectieuse ou toxinique ne saurait être soutenue après examen de ces faits cliniques, histologiques et expérimentaux.

L'*hypothèse hypoglycémique* a été émise en 1925 par Maranon qui constata l'existence d'une hypoglycémie fréquente chez les addisoniens. Sur trente-deux cas observés, la glycémie a varié dans les proportions de :

3 % d'hyperglycémie,
25 % de glycémie normale,
72 % d'hypoglycémie.

L'hypoglycémie spontanée chez ces malades, peut arriver à des limites incompatibles avec la vie en donnant lieu, à mesure que la maladie évolue, au tableau final comateux ou convulsif de l'encéphalopathie.

Cependant, ce n'est pas le taux de la glycémie qui est le plus important dans la maladie d'Addison, mais l'hypersensibilité à l'insuline. La recherche de l'hypoglycémie provoquée peut faire naître des accidents graves, même chez les addisoniens à glycémie normale ou supérieure à la normale. Dans deux cas rapportés par Maranon, dont l'un avait une glycémie normale (0,93 gr.) et l'autre une hyperglycémie (1,90 gr.), l'injection de 10 unités d'insuline provoqua, au bout d'une heure, un syndrome grave d'hypoglycémie. Ces accidents d'hypoglycémie ne sont pas fonction de l'intensité de la chute glycémique : ils se sont produits alors que la glycémie avait atteint, dans le premier cas 0,44 gr., dans le second cas 0,63 gr. Il est évident que la glycémie a tendance à baisser brusquement sans que se produise une réaction antagoniste compensatrice du système hyperglycémiant. Ces faits ont été corroborés par des expériences sur les animaux surrénalectomisés ou splanchnectomisés.

Mais Maranon fait lui-même remarquer que les tableaux cliniques de l'encéphalopathie et celui de l'hypoglycémie ne

sont pas entièrement semblables. Il constate également que, chez certains addisoniens, les troubles nerveux se produisent, non pas au point le plus bas de la courbe glycémique, mais au moment où la glycémie commence à s'élever. Surtout la comparaison des lésions histologiques cérébrales expérimentales dans l'hypoglycémie provoquée avec les lésions anatomiques de l'encéphalopathie, étudiées précédemment, permet de mettre fortement en doute le mécanisme de l'hypoglycémie pour expliquer les troubles nerveux addisoniens.

Les recherches de Gozzano en 1929, Stief et Tokay en 1932, Tani en 1935 ont montré, dans l'histopathologie du choc insulinique, que l'insuline agit sur le cerveau en provoquant des lésions cellulaires irréversibles : pycnose et hyperchromatose nucléaire, sclérose cellulaire, atteinte des gangliocytes de Nissl, surtout disparition des cellules ganglionnaires dans les couches corticales. Ces recherches ont été faites sur le chien et le lapin.

Wohlwill, Bodechtel-Wolff ont trouvé chez l'homme, mort de coma hypoglycémique, une sécheresse du cerveau avec « activation très intense de la névroglie »; De Morier, des proliférations gliales périvasculaires et des hémorragies capsulaires.

Au cours de ses expériences sur les lapins, Schmid ne relève à peu près rien de pathologique, mais une certaine prolifération gliale de la couche suprême. Au fort grossissement, il y a suractivation nette de la névroglie avec apparition du corps plasmatique des cellules, et augmentation prononcée de celles-ci, légère tuméfaction des cellules microgliques, toutes altérations non spécifiques pour Tronconi. Dans les couches plus profondes de l'écorce, les cellules montrent parfois une sclérose et une pycnose prononcées. Schmid n'ose pas attribuer cette altération uniquement à l'insuline puisque chez le lapin, il est physiologique de trouver dans l'écorce cérébrale un certain nombre de cellules sclérosées. Mais la tuméfaction des corps cellulaires et la prolongation des ramifications dentritiques, perceptibles par la coloration de Nissl, parfois aussi

une certaine tigrolyse sans altération grave des corps cellulaires, seraient dues à l'action toxique de l'insuline. Il n'y a donc, pour ainsi dire pas d'altérations neuro-cellulaires irréversibles de l'état des cellules ganglionnaires. La méthode de Spielmayer, sur coupes à congélation, ne décèle pas de lésion spécifique des gaines à myéline. Stief et Tokay trouvent que les cylindraxes et leurs gaines sont tuméfiés. Dans les régions médulaires du télencéphale on remarque la suractivation de la névroglie astro et microcytaire dans les ganglions basaux. On note une faible diminution du nombre des petites cellules du noyau caudé (Stief et Tokay). Il y a aussi, surtout dans les noyaux de la substance grise de la moelle, une suractivation et une prolifération de la névroglie. On trouve des gangliocytes sériés, dont l'altération est moins accusée que dans l'écorce.

Le cervelet montre des altérations surtout dans la couche des cellules de Purkinje. On trouve une légère tuméfaction du corps cellulaire et parfois aussi des ramifications dentritiques, mais le plus souvent une disparition des corps tigroïdes et une homogéinisation protoplasmique sans disparition des cellules. La prolifération gliale est moins accentuée. Dans l'ensemble, il y a hyperhémie capillaire et manchons leucocytaires périvasculaires. Cependant on ne note pas d'hémorragie ou d'œdème autour des vaisseaux.

En résumé, Stief, Tokay et Tani trouvèrent des lésions marquées à l'encontre de Schmid, sans doute parce que ce dernier ne créait pas des accidents d'hypoglycémie mortels d'emblée. Wohlwill pense d'ailleurs avec Bernstein et Hohn que la valeur de l'hypoglycémie aurait moins d'importance que la rapidité de son installation dans la production des lésions. Pour lui les lésions histologiques sont très variables, tantôt très importantes, tantôt nulles. Ses expériences sur l'animal mettent en valeur l'apparition d'altération des cellules ganglionnaires et d'amibiose gliale. Les altérations cylindraxiles, visibles chez l'homme, ne se retrouvent pas chez les animaux. De ses expériences, on peut conclure que les

altérations histologiques cérébrales retrouvées chez l'homme après hypoglycémie sont d'interprétation délicate, lorsque l'autopsie n'a pas été faite immédiatement après la mort.

L'hypoglycémie est très fréquente dans l'encéphalopathie addisonienne et surtout dans l'insuffisance surrénale aiguë. Dans le cas de Rutishauser et Barbey, qui notent de la disparition des corpuscules de Nissl au niveau des grosses cellules ganglionnaires et de l'amibiose gliale, la glycémie était de 0,26 gr. Cependant il y a des exceptions. Dans le cas de Bamatter concernant également une surrénalite hémorragique aiguë, la glycémie était à 1,54, sept heures avant la mort. Dans le cas de Maranon il fut noté une hyperglycémie. Dans notre cas I, mort d'encéphalopathie à forme méningée, la glycémie était à 1,51 gr. et la glycosurie à 1,10 gr. Dans notre cas II la glycémie était initialement à 0,56 gr. (Beaudouin et Lewin), le sujet était en état de coma avec crises de contractures. Après cinq milligrammes d'acétate de désoxycorticostérone et un milligramme d'adrénaline intramusculaire la glycémie remonta à 1,15 (Denigès) en trois heures. Malgré le relèvement de la glycémie, les crises convulsives étaient presque aussi intenses et le coma aussi profond. Après ce délai on injecta 5 milligrammes d'acétate de désoxycorticostérone, 4 cc. de cortico-surrénale Byla (3 gr. d'organe frais), 3 cc. de Pressyl et on donna 40 gr. de glucose *per os*. Au bout de quatre heures et demie la glycémie était à 0,82 gr. (Folin et Wu) et le coma était plus accentué. Les convulsions avaient cessé. Il n'y a dans ce cas aucun parallélisme entre la disparition de l'hypoglycémie et l'état de la malade qui n'a cessé de s'aggraver. On peut objecter que les lésions cérébrales étaient constituées (le coma datant de 11 h. environ) quand la thérapeutique spécifique fut instituée, et soutenir qu'elles étaient alors irréversibles et devenues indépendantes de leur cause.

Enfin le tableau clinique de l'hypoglycémie insulienne et spontanée est très différent du tableau clinique de l'encéphalopathie addisonienne. Très rarement, d'après Labbé et Boulin, on peut voir des manifestations hypoglycémiques du type

parkinsonien. A notre connaissance, les spasmes de torsion, les signes méningés n'ont pas été signalés dans l'hypoglycémie. Dans ce syndrome, les contractures affectent plutôt le type pyramidal qu'extrapyramidal; il y a des convulsions cloniques épileptiques généralisées ou bravais-jacksonniennes; le signe de Babinski bilatéral a été signalé ainsi que des atteintes paralytiques en foyer et transitoires (hémiplégie, aphasie, monoplégies, diplopie, hémianopsie, apraxie, etc.). Même quand les signes neurologiques sont nets et accompagnés de coma, l'injection intraveineuse de glucose fait disparaître tous ces signes sans séquelle. De plus on note de la pâleur et des sueurs qui n'ont jamais été signalées dans l'encéphalopathie addisonienne. Dans l'hypoglycémie, la réserve alcaline varie peu; dans l'encéphalopathie addisonienne, l'acidose est très fréquente et la réserve alcaline est abaissée (35,1 volumes de CO^2 dans notre cas II). Enfin l'état de déshydratation marquée de l'encéphalopathie addisonienne avec rapport érythroplasmatique augmenté (1,06 dans notre cas II) s'oppose nettement à l'état de pléthore avec sudation de l'hypoglycémie insulinique, dans laquelle ce rapport est normal ou abaissé (0,43 pour une glycémie à 0,16 gr. dans un cas que nous avons observé).

En conclusion, l'absence de similitude entre les lésions hypoglycémiques et les lésions de l'encéphalopathie addisonienne, l'inconstance de l'hypoglycémie, le non parallélisme de cette dernière avec les accidents nerveux peu influençables par la thérapeutique glucosée, l'aspect clinique très différent des troubles nerveux présentés, les valeurs différentes de la réserve alcaline et du rapport érythroplasmatique ne permettent pas d'assimiler les lésions et symptômes de l'encéphalopathie à ceux de l'hypoglycémie. Il est vraisemblable que cette dernière joue un rôle, mais à notre avis ce rôle n'est ni capital ni exclusif. L'hypoglycémie de l'encéphalopathie addisonienne réagit à la médication cortico-surrénale et paraît facilement réductible. Notre cas II a une incontestable valeur expérimentale sur ce point. Il contredit les affirmations de

Gordon, Mac Gullah, Ryau, Fereber qui n'ont observé aucune action de la désoxycorticostérone sur le métabolisme des hydrates de carbone. Thorn constata, avec ce produit, que la courbe de tolérance au glucose était aplatie et que le malade présenta une tendance notable à l'hypoglycémie, après avoir reçu du glucose par voie buccale ou sous-cutanée. Ces auteurs déduisent de ce fait que la désoxycorticostérone ne posséderait qu'une faible partie des vertus hyperglycémiantes de la cortine. Gordon reproche à l'hypoglycémie d'être la cause du décès dans la maladie d'Addison. Nous voyons que la théorie hypoglycémique de Maranon garde de nombreux partisans. Nous nous gardons d'une opinion aussi exclusive.

Swingle, puis Maranon, Jimenez Diaz, Viale et Bruno soutinrent l'*hypothèse acidosique* en se basant sur le fait que la réserve alcaline est abaissée chez certains addisoniens morts au cours d'encéphalopathie. De l'étude de la réserve alcaline chez 21 addisoniens, Maranon note qu'il y a tendance à l'acidose chez ces malades, en dehors de tout trouble nerveux.

Réserve alcaline : 65 volumes de Co^2 ...	aucun cas		
Réserve alcaline : 65 volumes de CO^2 ...	aucun cas		
Réserve alçaline comprise entre 65 et 52	4 cas,	soit	20 %
Réserve alcaline comprise entre 51 et 40	13 cas,	soit	70 %
Réserve alcaline comprise entre 39 et 30	2 cas,	soit	10 %
Réserve alcaline : 30.....	1 cas,	soit	4 %

Expérimentalement, la surrénalectomie provoque de la polypnée, phénomène de défense de l'organisme contre l'acidose. L'abaissement de la réserve alcaline produirait, au cours des accidents graves chez les addisoniens à la période terminale, la respiration de Kussmaül pour Labbé, les convulsions pour Swingle, la parésie vésicale, la sécheresse de la langue, le délire, la polypnée, les nausées et vomissements, l'hypotension progressive avec asthénie, la somnolence, le hoquet pour Anne Diaz.

Maranon trouve que chez deux addisoniens les troubles nerveux apparaissant au cours de l'épreuve d'hypoglycémie

provoquée, relèvent en réalité de la chute intense de la réserve alcaline. Cette hypothèse est très discutable en raison de l'inconstance de l'abaissement du pH et de la réserve alcaline au cours des accidents hypoglycémiques (Labbé et Boulin). Cependant, dans notre cas II, la réserve alcaline était abaissée (35,1 vol. CO^2).

Mozer et Lebrun incriminent l'urémie : on constate d'une façon générale que la surrénalectomie bilatérale chez l'animal entraîne une hypoazotémie nette, en rapport avec une déficience de l'excrétion rénale, d'ordre fonctionnel (sans lésion histologique des reins). Cinq hypothèses sont pour eux capables d'expliquer ce phénomène.

a) L'hypotension artérielle amène un trouble circulatoire au niveau des reins.

b) Les plexus nerveux périrénaux sont lésés au cours de l'opération sur les surrénales.

c) La surrénalectomie est une cause de diminution de l'activité cellulaire de tous les parenchymes et notamment du rein.

d) Les surrénales ont un pouvoir neutralisant vis-à-vis d'une substance hypothétique, nuisible à l'activité du rein.

e) Les surrénales sécrètent normalement une substance stimulante de la fonction rénale.

A l'état normal, les capsules surrénales influenceraient le fonctionnement du rein : la destruction de ces glandes supprime la sécrétion adrénalinique et son pouvoir sécréteur sur les reins. Car l'injection d'adrénaline provoque l'abaissement du taux de l'urée.

Pour Chabanier, la surrénale pourrait favoriser la sécrétion rénale et la dépuration toxique.

Broustet, Traissac et Saric, présentant un cas de maladie d'Addison avec azotémie à 1,90 gr. font remarquer, en accord avec Mozer, Sicard et Haguenau, que :

1° La glycémie chez certains addisoniens s'élève en période terminale ;

2° L'azotémie, sans lésion néphritique, relève peut-être de l'hypotension artérielle ;

3° L'hypochlorémie est un facteur déterminant de l'hyperazotémie.

Baumann et Kurlaud ont montré, par leurs expériences sur les chats et les lapins, que le taux du sodium baisse de 25 % après surrénalectomie, et qu'il y a diminution concomitante mais plus petite du taux du chlore. Par ailleurs la thérapeutique par le chlorure de sodium est assez efficace puisqu'elle fait disparaître diarrhée et vomissements.

Dans notre cas I, il y avait 0,60 gr. d'albumine urinaire et des lésions rénales discrètes du type congestif. Sous l'influence de la rechloruration l'azotémie passa en 4 jours de 1,55 gr. à 0,35 gr., et le chlore total de 2,18 gr. à 2,84 gr. Il semble donc bien que l'azotémie soit d'ordre extrarénale puisqu'elle diminua nettement et rapidement sous l'influence de la rechloruration. On ne saurait donc attribuer à l'azotémie les troubles cérébraux présentés par ce malade. Bien qu'il n'eût pas de signes cliniques d'acidose, en particulier pas de dyspnée de Kussmaül, nous ne pouvons pas éliminer l'intervention de ce facteur dans son intoxication puisque nous n'avons pas fait de réserve alcaline.

Dans notre cas II, il y avait certainement une atteinte rénale puisqu'on note des traces d'albumine urinaire et la présence de cylindres hyalins. Cependant l'élévation de l'azotémie (1 gr.) était modérée ; la chlorémie totale était normale : 2,727 gr. ; il y avait hypochlorémie plasmatique : 2,24 gr. Le taux de l'urée ne paraît pas en rapport avec la gravité de l'état du malade. L'hypothèse d'une intoxication urémique ne nous paraît pas devoir être envisagée de façon exclusive. Par contre cette malade était nettement acidosique, sa réserve alcaline était abaissée à 35,1 volumes de CO^2. En définitive l'acidose plus que l'urémie doivent concourir à la production des phénomènes nerveux constatés. D'après les données de Brown-Séquard, Abelous et Langlois, les surrénales exercent un rôle antitoxique très important en neutralisant les poisons exogènes ou endogènes : le travail musculaire engendre la production de substances toxiques à action curarisante.

L'abolition de la fonction antitoxique, par destruction expérimentale des surrénales, amène la rétention dans le sang de ces substances toxiques, susceptible d'expliquer la pathogénie des différents éléments du syndrome clinique observé : paralysie musculaire (cardiaque en particulier, d'où syncope mortelle), vomissements et diarrhée.

Les accidents foudroyants aigus relèvent de l'insuffisance totale des capsules : l'abattement subit, la dépression brutale sont identiques à l'asthénie progressive du point de vue physiopathologique. Il n'existe qu'une différence de degré. Si on conçoit que les accidents foudroyants et aigus trouvent leur explication pathogénique dans le fait que l'insuffisance capsulaire n'est devenue totale que progressivement, on peut se demander comment et pourquoi ils se montrent d'emblée dans les formes aiguës. Les expériences ont montré que tant qu'on laisse subsister une parcelle, si minime soit-elle, de tissu glandulaire, la survie peut être obtenue pendant un temps plus ou moins long. Une grosse lésion des surrénales, laissant intacte une partie de tissu glandulaire, pourra ne donner lieu à aucun symptôme et se traduire subitement par des accidents foudroyants ou rapides, quand les dernières cellules de cette parcelle glandulaire, même respectées par la néoplasie ou la tuberculose, viendront à être frappées d'inertie par épuisement physiologique. L'insuffisance aiguë n'est pas nécessairement une insuffisance absolue, engendrée par la destruction complète des capsules, mais peut être une insuffisance relative, provoquée par une circonstance occasionnelle intercurrente : maladie infectieuse, traumatisme, surmenage musculaire, intoxication digestive alimentaire ou médicamenteuse. Dans ces cas l'organisme addisonien se montre incapable de lutter contre l'infection ou l'intoxication exogène ou endogène. Dans notre cas II, il est incontestable que le surmenage musculaire et l'injection de morphine furent les facteurs initiaux qui déclanchèrent la crise d'insuffisance surrénale aiguë. Le myosis initial présenté par la malade peut être rattaché à cette intoxication morphinique. La malade ne reçut

qu'un centigramme de cet alcaloïde, dose peu toxique pour un sujet normal. Ce point vient appuyer les faits expérimentaux qui démontrent l'extrême sensibilité des animaux surrénalectomisés vis-à-vis des toxiques, qui n'ont que peu d'action sur les animaux normaux, et prouve l'extrême instabilité de l'organisme addisonien. Lœper, Oppenheim, Neuser, Pende attribuent à la rétention de substances toxiques l'atteinte du système nerveux central dans le cas d'insuffisance surrénale. Cette hypothèse a été contestée par Soler et Maranon. La diurèse paraît normale dans la plupart des cas et le taux de concentration uréïque urinaire sensiblement normal.

Bien d'autres facteurs toxiques seraient à envisager en dehors de l'hypoglycémie, de l'hyperazotémie, de la baisse de la réserve alcaline.

Le rôle de l'hyperkaliémie est incontestable. C'est ainsi que Thorn observe de l'hyperkaliémie après avoir donné de grandes quantités de solution sucrée. Ce trouble s'accompagne de faiblesse musculaire avec paralysie transitoire des muscles extenseurs du cou, des mains et des pieds. Une modification du traitement fait cesser cette rare complication. Cependant Wilders estime qu'il ne faut pas réduire l'apport du potassium au-dessous de 4 gr. par jour, et donner pour ce faire un régime riche en protéines. Dans nos deux cas la kaliémie était augmentée (26 milligrammes dans le cas I et 33 milligrammes dans le cas II, avec une méthode dont le chiffre normal limite est de 20 milligrammes). Notons également l'augmentation considérable de la créatine urinaire dans notre cas II. Il est possible que la créatine, dérivée de la guanidine, joue un rôle toxique. Le rôle de l'acide lactique, de l'acide pyruvique pourrait également être invoqué. Il existe donc des troubles du métabolisme des glucides avec probablement abaissement des réserves glycogéniques et production de corps intermédiaires toxiques, par insuffisance de la phosphorylation et désintégration incomplète du glucose. Il y a des troubles du métabolisme protidique et des bases puriques. Dans le cas de Rutishauser et Barbey, les lipides totaux étaient abaissés à

2,20 gr. Cependant il est remarquable de noter que dans nos deux cas le cholestérol (1,50 gr. dans le cas I, 1,38 g. dans le cas II), les lipides totaux (5 gr. dans le cas I, 5,28 gr. dans le cas II) étaient sensiblement normaux, faits qui ne sont pas explicables avec la théorie de la phosphorylation surrénale des lipides, soutenue par Veszar et ses collaborateurs.

Nous pensons avoir démontré la complexité des troubles humoraux. Le nombre des hypothèses est facteur du nombre des substances dont le taux ou le métabolisme peut être perturbé dans l'insuffisance surrénale. Il ne fait pas de doute que chaque perturbation joue un rôle particulier et il convient d'être éclectique sur le déterminisme toxique des accidents nerveux de l'insuffisance surrénale. Cependant l'acidose, l'hypoglycémie, l'azotémie, l'hyperkaliémie, l'hypercréatinémie semblent en être les facteurs les plus remarquables.

SIXIEME PARTIE

DIAGNOSTIC

Deux éventualités peuvent se produire dans le cas d'une encéphalopathie addisonienne. Le médecin est averti que le sujet est atteint de Maladie d'Addison, pour laquelle il a déjà été traité, et l'entourage peut lui donner toutes indications utiles. Mais le plus souvent le médecin ignore tout du passé du malade. Dans ce dernier cas, la nature exacte des troubles neurologiques ou psychiques sera donnée par la coexistence de quatre signes essentiels : la pigmentation cutanéo-muqueuse, les douleurs lombaires ou solaires, l'hypotension artérielle et les troubles digestifs. Cependant ces derniers peuvent parfois faire errer le diagnostic lorsqu'ils dominent la scène clinique (formes pseudo-péritonéale, pseudo-occlusive, pseudo-appendiculaire). L'association d'un coma et de troubles digestifs peut égarer le diagnostic vers l'hypothèse d'une intoxication aiguë (formes médico-légales d'Arnaud).

En présence d'un *syndrome méningé*, il sera nécessaire d'éliminer la *méningite tuberculeuse*. L'atténuation ou l'absence ou l'intermittence de la raideur de la nuque est déjà en faveur de la réaction méningée de l'insuffisance surrénale. Mais la preuve en est donnée par un liquide clair, hypotendu, faiblement albumineux, une hypercytose discrète ou nulle à prédominance polynucléaire, une réaction de Bordet-Wassermann négative. Le bacille de Koch ne peut être mis en évidence après un examen prolongé. L'ensemencement du culot de centrifugation sur milieu de Lœwenstein ou de Petrignani est négatif. L'inoculation du culot de centrifugation au cobaye

ne le tuberculise pas. Dans la plupart des méningites lymphocytaires curables, l'hypercytose est beaucoup plus importante, le syndrome méningé plus franc, son début plus brutal; d'autre part on note de la fièvre et les signes d'accompagnement de l'affection causale. Le diagnostic ne saurait présenter de grandes difficultés.

En présence d'une encéphalopathie s'extériorisant sous forme de *contractures*, on éliminera la *télanie*. Dans cette dernière affection, les lèvres sont déformées en museau de tanche, les avant-bras sont en flexion ou en demi-flexion, la main affecte parfois le type du poing fermé avec le pouce en flexion dans la paume, plus souvent le type de la main d'accoucheur, les jambes sont en extension avec pieds cavus. On observe des crises de cyanose avec expiration suspendue ou saccadée et gloussement laryngé; le signe du lacet déclanche des contractures localisées; on note les signes de Chvosteck, de Weiss. La perte de conscience est nulle, passagère ou légère. La glycémie et l'urée sanguine sont normales et la réserve alcaline est augmentée. La calcémie est diminuée. Dans notre cas II, le coma, les spasmes de torsion, l'hypoglycémie, l'hyperazotémie, la diminution de la réserve alcaline ne permettraient pas l'erreur en admettant que le syndrome addisonien ait pu passer inaperçu.

Pour ces mêmes raisons, le diagnostic de *tétanos* doit être rejeté. Dans ce dernier cas le trismus permanent, la dysphagie, la lucidité complète, l'aspect très différent des contractures ne permettent pas l'erreur. Dans le *pseudotétanos strychnique*, la sédation de la contracture entre les accès, la conservation de l'intelligence, la mydriase, la vision colorée en vert, la salivation, l'étiologie enfin rendent le diagnostic facile. Dans le même ordre d'idées, certaines convulsions ne seront pas confondues avec l'encéphalopathie : *urémie convulsive* et *éclampsie*. La grossesse dans la seconde, et dans les deux cas l'existence d'un syndrome rénal net avec hypertension, albuminurie, cylindrurie, le taux relativement plus élevé de l'urée, le rythme respiratoire de Cheynes-Stockes, le myosis rendent

le diagnostic assez aisé : Le *pseudotétanos apiolique* s'accompagne d'hépatonéphrite aiguë.

Il convient de faire une différence entre le *coma hypoglycémique post-insulinique* ou plus exceptionnellement spontané et les troubles hypoglycémiques, relevés au cours de l'encéphalopathie addisonienne. Le coma hypoglycémique s'accompagne de troubles neurologiques du type pyramidal (épilepsie généralisée ou bravais-jacksonnienne) hémiplégie, monoplégie, aphasie, hémianopsie, apraxie, signe de Babinski bilatéral). Exceptionnellement on peut voir un syndrome striopallidal. Presque toujours on note de la pâleur et des sueurs. Au point de vue biologique, la réserve alcaline est normale ou augmentée, le rapport érythro-plasmatique diminué, le taux de l'urée est normal. L'étiologie courante est donnée par un diabétique qui a reçu une trop forte dose d'insuline. La thérapeutique glycosée fait cesser tous les troubles. Il faut cependant noter que ce ne sont que des nuances. A notre avis, l'hypoglycémie de l'encéphalopathie addisonienne se réduit facilement par l'extrait cortico-surrénal synthétique (Syncortyl) contrairement à l'opinion de certains auteurs américains. Au cours de l'encéphalopathie addisonienne, il convient de rechercher le taux de la glycémie et de combattre l'hypoglycémie par les injections de cortine synthétique et au besoin de glucose. Le diagnostic de coma hypoglycémique pourrait se discuter pour un cas de diabète bronzé présentant de l'hypoglycémie insulinique. Le gros foie, l'absence de troubles tensionnels devraient donner de précieuses indications, quand les renseignements font défaut.

Enfin certaines *encéphalites* à prédominance mésocéphalique peuvent prêter à discussion. Elles sont en général secondaires aux maladies éruptives de l'enfance ou relèvent de certaines infections névraxiques à virus filtrant (maladie de von Economo-Cruchet). Le diagnostic ne peut prêter longuement à discussion.

Pratiquement le syndrome neuropsychique de l'encéphalopathie addisonienne s'accompagne de signes d'insuffisance

surrénale aiguë avec troubles digestifs (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), collapsus cardio-vasculaire, pigmentation et troubles humoraux (hypoglycémie, hyperazotémie, etc...). Cet ensemble symptomatique facilite considérablement le diagnostic, principalement dans les formes mentales et convulsives.

SEPTIEME PARTIE

PRONOSTIC

Le pronostic de la maladie d'Addison reste sévère malgré les récentes améliorations apportées en thérapeutique. La découverte de l'hormone cortico-surrénale, de l'acétate ou du proproniate de désoxycorticostérone a réalisé dans la maladie d'Addison un progrès jusqu'à certains points comparable à celui que la découverte de l'insuline a représenté pour le diabète. Envisagé sous cet angle thérapeutique, le pronostic général de la maladie d'Addison s'est considérablement amélioré. C'est ainsi que Thorn et Firor publient la statistique suivante :

Sur 30 malades traités par de l'hormone corticosurrénale synthétique,
20 mènent une vie normale avec reprise du travail

Sur les 10 autres malades;
6 sont améliorés, mais sont incapables de reprendre leur activité antérieure;
1 ne présente aucune amélioration après deux mois et demi de traitement;
1 est atteint de tuberculose pulmonaire extensive;
1 est atteint de tuberculose rénale;
1 est mort de pneumonie.

Gullah et Ryau publient 6 cas, dont :
2 présentent une « guérison totale »;
2 ont repris incomplètement leur activité antérieure;

2 présentent une amélioration légère avec des doses quotidiennes de 10 milligrammes.

De Gennes et Mahoudeau rapportent 6 cas suivis pendant 2 ans avec :

2 morts, 4 sujets ayant repris complètement leur activité antérieure.

En France, il faut avouer que les résultats thérapeutiques sont moins brillants. Il est vrai que la commercialisation de l'hormone cortico-surrénale de synthèse est récente, et que sa posologie est encore mal codifiée. Des progrès importants doivent donc être réalisés. Il ne fait pas de doute que l'addisonien reste un sujet éminemment fragile qui est menacé par toutes les complications de la tuberculose, mais aussi par des infections ou intoxications intercurrentes, par le surmenage musculaire qui peuvent entraîner des accidents d'insuffisance surrénale aiguë très souvent mortels. De plus on peut observer des phénomènes de cortico-résistance qui aggravent d'autant le pronostic.

L'encéphalopathie addisonienne étant presque toujours un des éléments du tableau d'insuffisance surrénale aiguë, elle suit le sort pronostique de cette complication presque toujours fatale. La déchéance des fonctions surrénales est complète, et tous les cas que nous rapportons se sont terminés par la mort. Nous ne connaissons guère que notre deuxième cas qui ait pu bénéficier d'un traitement correct par hormone corticale de synthèse. Nous pensons qu'il s'agit d'une forme clinique d'insuffisance surrénale aiguë plus particulièrement redoutable. Le pronostic est donc fatal à plus ou moins brève échéance. Dans la forme apoplectique et comateuse, c'est une question d'heures. Dans la forme convulsive avec crises de contractures, l'intensité de ces crises toniques ne permet aucune conclusion pronostique. Leur espacement a plus de valeur, et dans les formes à crises très éloignées, l'évolution peut se prolonger pendant quelques semaines. Quand les crises sont subintrantes, constituant un véritable état de mal

pseudo-tétanique, le malade est déjà dans le coma. Dans ce dernier cas, la sédation et l'espacement de ces crises s'accompagnant d'aggravation du coma est de pronostic fatal. Les formes psychopathiques et pseudoméningitiques peuvent durer quelques semaines. Dans l'état actuel de nos connaissances, le pronostic de l'encéphalopathie addisonienne est constamment fatal dans un délai variant de quelques semaines à quelques heures suivant la forme clinique envisagée.

Les troubles humoraux ont plus de valeur diagnostique que pronostique. Les résultats sont trop peu nombreux pour pouvoir conclure. Ils peuvent donner des indications thérapeutiques particulières. L'hyperazotémie est souvent extra-rénale; elle régresse sous l'influence de la rechloruration. L'hyperkaliémie, l'hyponatrémie, l'hypercréatinurie sont constantes. L'intensité de l'hypoglycémie peut être nocive, mais elle est souvent réductible par l'hormone corticale synthétique. Dans notre cas II la glycémie passa de 0,56 gr. à 1,15 gr. sous l'influence de 5 milligrammes d'hormone corticale synthétique et d'un milligramme d'adrénaline. Cependant le malade mourut dans le coma avec une glycémie très légèrement abaissée (0,82 gr.). Dans notre cas I, la glycémie était à 1,50 gr. Le taux de la glycémie ne saurait donner d'indication pronostique.

HUITIEME PARTIE

THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'encéphalopathie addisonienne se confond avec celui des accidents aigus d'insuffisance surrénale. Il faut donc que le malade soit dans les meilleures conditions pour éviter l'apparition de ces accidents aigus.

A) **Traitement prophylactique**.

Le malade ne fera aucun excès de toute nature (musculaire, génital, alcoolique). On évitera toute émotion dans la mesure possible et toute cause d'intoxication médicamenteuse (morphine) ou alimentaire. Le traitement étiologique ne pourra avoir d'efficacité que s'il s'agit d'une surrénale syphilitique ou paludéenne, ce qui est exceptionnel. Dans les tumeurs de la cortico-surrénale, la radiothérapie ou la chirurgie pourront être essayées isolément ou associées. Dans ces dernières années le traitement symptomatique a bénéficié de la découverte de plusieurs agents thérapeutiques très efficaces.

Au premier plan de ces découvertes se place la synthèse de l'hormone cortico-surrénale (acétate ou propionate de désoxycorticostérone) faite par Marguerite Steiger et Reichstein. L'hormone de synthèse, encore coûteuse, est d'un prix plus abordable que la cortine de Kendall ou l'Organo Corton, et est plus active que les extraits cortico-surrénaux aqueux qui ne sauraient convenir qu'aux cas légers.

G. W. Thorn et Warfeiff Firor ont traité 30 malades et dirigé le traitement de 35 autres sujets, tous atteints de mala-

die d'Addison. Les résultats sont excellents. Le principe du traitement consiste en injections quotidiennes d'hormone synthétique à la dose de 10 milligrammes pendant dix à quinze jours. Puis l'on peut alors espacer les injections à raison d'une à deux injections intramusculaires de 5 milligrammes par semaine. Chez certains malades, l'amélioration est telle que l'on peut cesser complètement le produit, et se contenter d'une cure d'une semaine par mois, avec adjonction d'un traitement par le régime hypersalé (3 à 8 gr. de sel par jour), par le régime pauvre en potassium, d'application pratique très délicate, et par les injections de cystéine et de vitamine C. Chez d'autres sujets, au contraire, les injections de désoxycorticostérone doivent être faites à plus fortes doses ou plus rapprochées, voire même quotidiennes pour pouvoir maintenir le sujet en vie. Ainsi dans l'observation de De Gennes, des doses quotidiennes de 10, 20 puis 30 milligrammes de désoxycorticostérone furent nécessaires. Une interruption thérapeutique de trois jours suffit pour qu'une rechute apparaisse. Pour De Gennes, les doses nécessaires sont très variables, allant de 2 à 20 milligrammes par jour. Lorsque l'addisonien est bien équilibré et qu'il ne présente aucune complication, on peut essayer l'effet des implantations sous-cutanées de boulettes de désoxycorticostérone. Avec une aseptie et une hémostase minutieuses, on pratique, après incision cutanée, des logettes dans le tissu cellulaire sous-cutané sous-épineux.

On glisse à l'aide d'un spéculum nasi de 10 à 15 boulettes de 100 à 150 milligrammes chacune dans les logettes pratiquées. Ce traitement peut être efficace pendant 9 à 12 mois et correspond à une dose de 4 à 5 milligrammes par jour. Après ce délai, l'implantation doit être refaite.

Il convient de signaler les incidents de ce traitement. Fereber note de l'œdème dix fois sur treize cas. Cette rétention hydrochlorurée peut aller de l'œdème palpébral et malléolaire à l'anasarque et à l'œdème aigu du poumon. Ces œdèmes guérissent par restriction des liquides et du chlorure de sodium. A la longue il peut se produire un état d'hydrémie

plasmatique avec hypertension veineuse et insuffisance cardiaque droite, qui devra être traitée par le régime hypochloruré et la digitaline. Cet auteur conseille dans la maladie d'Addison de ne pas dépasser la dose quotidienne de 7 milligrammes de cortico-surrénale synthétique, de 5 grammes de sel et 4 grammes de potassium, en dehors bien entendu des poussées aiguës.

B) **Traitement curateur.**

Quelle est la conduite à tenir en présence d'une encéphalopathie addisonienne? Le traitement ne diffère pas de ce qu'il convient de faire dans l'insuffisance surrénale aiguë. Nous entrons dans les détails de cette thérapeutique encore mal codifiée.

On fera systématiquement le dosage de la glycémie, de l'urée sanguine, de la chlorémie, de la réserve alcaline.

Le premier jour Thorn et Firor, lorsque la tension artérielle maxima est inférieure à 7, conseillent de faire :

25 à 35 mmgr. d'acétate de désoxycorticostérone intramusculaire en deux ou trois fois;

25 cc. d'extrait cortico-surrénal aqueux par voie sous-cutanée;

5 milligrammes d'adrénaline sous-cutanée en plusieurs injections;

25 cc. de chlorure de sodium à 1,5 % par voie intra-veineuse;

1.000 cc. de dextrose à 5 ou 10 % en perfusion veineuse lente ou en injection sous-cutanée.

On pourra au bout de 12 heures faire :

500 à 1.000 cc. de chlorure de sodium à 9 ‰ par voie sous-cutanée;

500 à 1.000 cc. de dextrose à 5 ou 10 % en perfusion veineuse lente ou en injection sous-cutanée.

S'il y a une baisse nette de la réserve alcaline faire :

250 cc. de sérum bicarbonaté par voie veineuse.

Enfin les tonicardiaques tels que l'adrénaline, le camphorate de pressamine et de pressédrine; le solucamphre éphédriné, seront injectés si le cœur reste défaillant. La vitamine C, sous sa forme injectable à la dose de 5 à 20 centigrammes, peut aussi trouver son indication.

Le deuxième jour le malade recevra de :

10 à 20 milligrammes d'acétate de désoxycorticostérone intramusculaire en deux ou trois fois;

1.000 cc. de sérum physiologique en perfusion intraveineuse;

1.000 cc. de solution dextrosée à 5 ou 10 % en perfusion veineuse lente ou en injection sous-cutanée. Cette injection sera répétée le soir, si le malade ne peut prendre un repas sucré.

Le troisième jour le malade recevra :

5 à 15 milligrammes d'acétate de désoxycorticostérone intramusculaire en une ou trois fois;

3 à 6 grammes de sel par la bouche et un repas sucré; à défaut on pourrait réinjecter la solution salée et la solution dextrosée.

Les jours suivants le malade recevra de 4 à 6 milligrammes de désoxycorticostérone et de 6 à 8 grammes de sel par la bouche.

Les injections intramusculaires de désoxycorticostérone ne produisent leur effet qu'au bout de six heures. La première injection doit donc comporter une forte dose (15 à 20 milligrammes).

Dans notre cas II, qui fut mortel, la thérapeutique instituée pendant dix-huit heures comporta :

Acétate de désoxycorticostérone (Syncortyl Roussel), 14 milligrammes.

Extrait cortico-surrénal aqueux Byla, 8 cc. correspondant à 6 gr. d'organe frais.

Adrénaline au 1/1000 : 3 milligrammes.

Solucamphre : 15 cc.

Spartéine : 10 centigrammes.

Laroscorbine : 10 centigrammes.

Chlorure de sodium : 9,5 grammes, partie en sérum salé hypertonique : 20 cc. à 20 %, partie en sérum physiologique à 9‰ 500 cc.

Saccharose : 40 grammes dans 200 cc. d'eau *per os*.

L'échec enregistré s'explique par la thérapeutique trop tardivement instituée (trente heures environ après le début réel de la crise d'insuffisance surrénale aiguë), l'action toxique de la morphine et les doses un peu trop faibles de cortico-surrénale synthétique et d'extrait cortical frais. Proportionnellement aux nombres d'heures écoulées, les doses faites correspondaient en effet à 9 grammes d'organe frais et à 21 milligrammes d'acétate de désoxycorticostérone en vingt-quatre heures.

La conduite thérapeutique, préconisée par Thorn et Firor, reste de toutes façons la seule actuellement admise dans l'état actuel de nos connaissances. Cependant De Gennes, s'autorisant d'une série de six cas, préconise des doses de désoxycorticostérone de 2 à 10 mmgr. par jour dans les cas chroniques, et de 30 à 60 mmgrs. par jour dans les poussées aiguës.

CONCLUSIONS

Nous apportons deux observations cliniques d'encéphalopathie addisonienne. Elles comportent de nombreux examens biologiques, et l'un de ces cas a pu faire l'objet d'une étude anatomo-pathologique détaillée.

Ces faits nous font admettre la réalité du syndrome clinique de l'encéphalopathie addisonienne. On doit la considérer comme l'ensemble des signes neuropsychiques survenant au cours d'une insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë dont elle est une forme clinique assez rare. Elle est donc très souvent précédée ou accompagnée de manifestations digestives, cardio-vasculaires et humorales de l'insuffisance surrénale aiguë.

Au point de vue clinique l'encéphalopathie addisonienne a des modalités d'expression diverses : *formes mentales* avec psychasthénie, aboulie, état anxieux, troubles du caractère, tuphos, confusion mentale, hallucinations, conceptions délirantes; *formes pseudo-méningées* avec diarrhée, inconstance ou absence de raideur de la nuque et du signe de Kernig, liquide clair, hypotendu, avec augmentation discrète ou nulle de l'albumine, taux normal de chlorure et de glucose, réaction cellulaire nulle ou faible à tendance polynucléaire sans bacille de Koch; *formes avec contractures musculaires* plus fréquentes et plus caractéristiques, auxquelles s'ajoutent des crampes, des myoclonies, des troubles choréïformes ou parkinsoniens, des crises dystoniques, dysbasolordotiques, des spasmes de torsion se greffant sur un état d'hypertonie permanente ou non, accompagné ou non de syndrome d'hyperexcitabilité pyramidale diffuse ou localisée, *le coma* enfin qui est le stade terminal et quasi-inexorable de tous les états précités.

Certains examens spéciaux peuvent venir en aide à la clinique : les résultats de la ponction lombaire sont particulièrement précieux dans la forme pseudo-méningée. On note habituellement de l'hypoglycémie, de l'hyperazotémie, de l'hypochlorémie totale et plasmatique, l'élévation du rapport érythroplasmatique, la baisse de la réserve alcaline, l'hyperkaliémie, l'hyponatrémie, l'hypoglutathionémie, l'hypercréatinémie avec hypercréatinurie. Les taux de la cholestérolémie et de la lipémie n'ont aucun intérêt clinique. Dans nos deux cas, les taux de ces derniers composants étaient normaux. Ces faits s'inscrivent contre le rôle hypothétique de la surrénale dans le mécanisme de la phosphorylation des lipides. Malgré une atteinte rénale, clinique et histologique, l'hyperazotémie de notre cas I paraît nettement en relation avec l'hypochlorémie.

La durée de l'évolution des formes cliniques aiguë et subaiguë varie de quelques semaines à quelques heures. La conception et l'entité clinique des formes chroniques est beaucoup plus discutable. Sur neuf observations anatomiques, la congestion encéphalique ou méningée est notée sept fois, et l'œdème cérébral deux fois. Les lésions cellulaires sont inconstantes, et consistent en tuméfaction du protoplasme des grandes et petites cellules pyramidales, en chromatolyse, caryolyse, neurophagie, satellitose, altérations cylindraxiles. Dans notre cas I on note la présence d'une congestion encéphalique discrète avec œdème ne s'accompagnant d'aucune lésion cellulaire ou cylindraxile. L'inconstance et la discrétion des lésions histologiques relevées, très différentes des lésions cérébrales observées chez les animaux surrénalectomisés, font douter de la spécificité des lésions qui sont dues peut-être dans certains cas à des phénomènes agoniques. La base anatomo-pathologique de l'encéphalopathie addisonienne est donc critiquable et doit être contrôlée dans de bonnes conditions histologiques. Il n'en reste pas moins que les faits cliniques observés attestent de la souffrance ou du dysfonctionnement de certaines régions du système nerveux central. Nous mettons en valeur

tout l'intérêt séméiologique des formes avec contractures qui relèvent certainement d'une atteinte striopallidale. Nous attirons l'attention sur l'allure clinique et biologique très spéciale du syndrome pseudo-méningé.

Au point de vue pathogénique, aucune des hypothèses envisagées n'est pleinement satisfaisante et exclusive. Certaines d'entre elles ne paraissent jouer aucun rôle, tel l'hypofonctionnement parathyroïdien, le collapsus vasculaire. La bacillose et certaines toxiinfections aiguës ne semblent pas intervenir directement dans la production des symptômes neuropsychiques. Cependant le surmenage musculaire, les infections et intoxications précités déclanchent les accidents d'insuffisance surrénale aiguë. Ce sont, semble-t-il, les modifications humorales résultant de cette insuffisance surrénale aiguë qui produisent le syndrome encéphalopathique. Il est difficile d'incriminer plus spécialement l'hypoglycémie, l'hyperazotémie, la déshydratation, l'abaissement de la réserve alcaline, les troubles du métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone et des protides (créatinémie), l'hyperkaliémie, l'hyponatrémie, l'hypochlorémie, vraisemblablement l'ensemble de ces troubles crée un état toxique humoral favorable à l'éclosion des accidents nerveux.

Le diagnostic des diverses formes d'encéphalopathie repose principalement sur la notion d'un syndrome addisonien antérieur, compliqué de signes classiques digestifs, cardio-vasculaires et humoraux de l'insuffisance surrénale aiguë. Ces faits seront particulièrement précieux lorsqu'on se trouvera en présence de formes mentales et comateuses. Les convulsions sont assez différentes de celles que l'on peut observer au cours de la tétanie, du tétanos, de l'intoxication par la strychnine et de l'apiol, de l'urémie convulsive, de l'éclampsie, du coma hypoglycémique. Les particularités du syndrome méningé l'individualisent assez nettement de la méningite tuberculeuse et des autres méningites lymphocytaires curables.

En dépit des progrès thérapeutiques récents, le pronostic est fatal à plus ou moins longue échéance dans les formes

aiguës et subaiguës. Il reste sévère dans les états mentaux chroniques. Les signes cliniques ont plus de valeur pronostique que les troubles humoraux. Ces derniers ont une incontestable valeur diagnostique. Le taux de la glycémie ne saurait avoir d'intérêt pronostique. Les modifications de la glycémie et de la réserve alcaline peuvent donner des indications thérapeutiques précieuses.

Le traitement de l'insuffisance surrénale a été codifié par Thorn et Firor. Les accidents d'insuffisance surrénale aiguë sont plus rares depuis l'emploi de l'hormone corticale de synthèse, base essentielle du traitement. A notre avis, l'acétate de désoxycorticostérone influence très favorablement le taux de la glycémie. Il est nécessaire de faire des doses quotidiennes variant de 6 à 25 milligrammes d'hormone cortico-surrénale de synthèse, de l'adrénaline, du chlorure et du bicarbonate de soude, du glucose dans les cas d'encéphalopathie addisonienne.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, ne les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 21 avril 1941
Le Recteur de l'Académie,
G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

Abelous et **Langlois**. — « Toxicité de l'extrait alcoolique de muscle de grenouille », Société Biologique, 1892.

Addis, **Barnett** et **Shevky**. — « Régulation de l'excrétion uréique par l'adrénaline », *American Journal of Physiology*, 1918, vol. XLVI.

Baumann et **Kurland**. — « Variations des constituants inorganiques du sang chez les chats et les lapins surrénalectomisés », *Journal of Biological Chemistry*, 1926-1927.

Bernard (L.). — « Relation entre les syndromes surrénaux et les troubles des fonctions surrénales », *Presse Médicale*, 1913.

Boinet. — « Action antitoxique des capsules surrénales sur la neurine », Société Biologique, 1896.

Broustet, **Traissac**, **Saric**. — « Hyperazotémie terminale au cours d'une maladie d'Addison », *Bulletins de la Société de Médecine de Bordeaux*, 1936.

Claude (H.). — « La myasthénie paralytique et les syndromes asthéniques par insuffisance surrénale », *Bulletins de l'Académie de Médecine*, 1914, 3 s XXXI.

Couzin. — *Accidents aigus de la tuberculose des capsules surrénales*, thèse de Paris, 1899.

Dufour et **Roques de Fursac**. — « Neurasthénie et capsules surrénales », *Revue de Neurologie*, 1899.

Ettlinger et **Nageotte**. — « Lésions profondes et étendues du système nerveux par ablation des capsules surrénales », Société Biologique, 1896.

Evans (G.). — « Cortex surrénalien et formation endogène des hydrates de carbone », *American Journal of Physiology*, janvier 1936, t. CXIV.

Frette (L.). — *Contribution à l'étude de l'insuffisance surrénale aiguë à forme encéphalopathique*, thèse Paris, 1913.

Horak (J.). — « Insuffisance surrénale aiguë et son traitement par les extraits surrénaliens », *Wiener. Med. Woch.*, 11 juillet 1938, t. LXXXVIII, n° 28-29, p. 775-777.

Hoskins (R. G.) et **Homer Wheelon**. — « Insuffisance adrénalinique et sympathique », *American Journal of Physiology*, 1914, vol. XXXIV.

Klippel. — « Encéphalopathie addisonienne », *Revue de Neurologie*, 1899.

Labbé et **Boulin**. — « Les états hypoglycémiques en clinique », XXIII[e] Congrès français de médecine, Québec, 1934.

Lebrun (R.). — *Contribution à l'Etude de l'Encéphalopathie addisonienne*, thèse, Paris, 1937.

Lereboullet (J.). — « Les traitements hormonaux de la maladie d'Addison ». *Paris Médical*, 20 février 1941, n° 7, pages 101-106.

La Barre (J.). — « La physiopathologie des états hypoglycémiques », XXIII[e] Congrès français de Médecine, Québec, 1934.

Lévi. — « Nervosisme et glandes surrénales », *Les sciences médicales*, 1931.

Maranon. — « Sur la pathogénie des accidents graves de l'insuffisance surrénale », *Presse Médicale*, 7 août 1929.

— « Action de l'insuline dans l'insuffisance surrénale », *Presse Médicale*, 19 décembre 1925.

« Acidoses hypoglycémiques », *Presse Médicale*, 1930.

Mozer. — « De l'influence de la surrénale sur le fonctionnement du rein. Syndrome azotémique addisonien », *Presse Médicale*, 1929.

Plichet (A.). — « Le traitement de la maladie d'Addison par l'acétate de désoxycorticostérone », *Presse Médicale*, n° 10-11, 29 janvier, 1[er] février 1941, p. 119-122.

Porrot (A.). — « Psychose addisonienne : essai de traitement chloruré », Société médico-psychologique, 1937.

Rutishauser (E.) et **Barbey** (H.). — « Surrénalite hémorragique aiguë. Syndrome de Waterhouse-Friedrichsen », *Presse Médicale*, n° 34, 25 avril 1936, p. 710-712.

Schmid. — « L'histopathologie du choc insulinique », Société médico-psychologique, 23 novembre 1936.

Secousse et **Ichon**. — « Mort subite par insuffisance surrénale : encéphalopathie probable », *Gazette hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, 1922.

Sergent (E.). — *Etudes cliniques sur l'insuffisance surrénale*, Paris, 1920.

— « Forme pseudo-méningétique du syndrome d'insuffisance surrénale aiguë », *Presse Médicale*, 1903.

Sergent et **Bernard**. — « Sur un syndrome clinique non addisonien à évolution aiguë, liée à l'insuffisance capsulaire », *Archives générales de Médecine*, 1899.

Sicard et **Haguenau**. — « Dosage de l'urée sanguine des addisoniens », Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1914.

Soler. — « Insuffisance adrénalinique totale. Asthénie et intoxication », *Chronica Medica y Chirurgica de la Habana*, 1924, I.

Targowia (R.). — « Contribution à l'encéphalopathie surrénale; rapports de l'insuffisance surrénale et du délire fébrile », *Paris Médical*, 1925, LV.

Thaddea et **Auerbach** (K.). — « Etiologie de l'insuffisance aiguë des glandes surrénales », *Zeit. Klin. Med.*, 20 janvier 1939, t. CXXXIX, n° 4-5, p. 621-628.

Vergely. — « Céphalée par insuffisance surrénale », *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1924, LIV.

Wohwill. — « Etat du cerveau dans l'hyperinsulinisme », *Klinische Wochenschrift*, 19 février 1928.

Bibliographie non consultée :

Arnaud. — « Les hémorragies des capsules surrénales », *Archives générales de Médecine*, 1900.

Chauffard. — « Intoxication addisonienne », *Semaine Médicale*, 1894.

Laignel-Lavastine. — « Des formes cérébrales de l'insuffisance surrénale », *Presse Médicale d'Egypte*, mars 1911.

Marshall et **Davis**. — « L'influence des surrénales sur les reins », *Journal of Pharm. Experiment. Therapeut. Baltimore*, 1916.

Moura Costa. — « Sur un cas d'insuffisance surrénale avec perturbations mentales », *Brazil. Med.*, Rio de Janeiro, 1919.

Morroy et **Maranon**. — *Il Siglo Medico*, 1927.

Sanchez Moreno. — « Sur un cas d'insuffisance surrénale à forme pseudo-méningée », *Chronica Medica*, Lima, 1918.

Imprimerie Bière, 18, rue du Peugue, Bordeaux — 1941.